

DIE BEDEUTUNG DES HYDROXYPROLINS
ALS INDIKATOR DES KOLLAGENSTOFFWECHSELS

STEFFEN HEBELL

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0087

Aus der Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr.med. G.W.Korting

DIE BEDEUTUNG DES HYDROXYPROLINS
ALS INDIKATOR DES KOLLAGENSTOFFWECHSELS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

STEFFEN HEBELL

aus Landau/Pfalz

MAINZ 1974

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. J. Fischer

Referent:

Professor Dr. B. Morsches

Korreferent:

Professor Dr. H. Holzmann

Tag der mündlichen Prüfung:

26.2.1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1 Stoffwechsel des Kollagens	3
1.1.1 Biosynthese	
1.1.2 Abbau und Umsatz	8
1.1.3 Ausscheidung von Hydroxyprolin	9
1.2 Beziehung des Hydroxyprolins zum Kollagenstoffwechsel	16
2. Hydroxyprolinausscheidung im Urin unter physiologischen Bedingungen	19
2.1 Abhängigkeit vom Alter	
2.2 Abhängigkeit von Geschlecht und Körpergröße	20
2.3 Wirkung der exogenen Zufuhr von Hydroxyprolin	21
2.4 Normalwerte der Hydroxyprolinausscheidung	22
2.4.1 Erwachsene	
2.4.2 Kinder	
3. Pathologische Bedingungen	29
3.1 Krankheiten mit veränderter Gesamtausscheidung von Hydroxyprolin	
3.1.1 Hyperthyreose und Hypothyreose	30
3.1.2 Akromegalie und Zwergwuchs	33
3.1.3 Hyperparathyreoidismus	35
3.1.4 Knochenkrankheiten	37
3.1.4.1 Morbus Paget	
3.1.4.2 Neoplastische Knochenkrankungen	38
3.1.4.3 Rachitis und Osteomalazie	40
3.1.4.4 Andere Knochenkrankheiten	
3.1.5 Marfan Syndrom	42
3.1.6 Kollagenosen	43

	Seite
3.1.7 Verschiedene Hautkrankheiten	47
3.1.8 Verbrennungen	48
3.1.9 Glucocorticoide	
3.1.10 Andere Bedingungen, die mit Veränderung im Hormonspiegel einhergehen	49
3.1.11 Sonstige Krankheiten	53
3.2 Krankheiten mit relativ gesteigerten Mengen freien Hydroxyprolins	55
3.2.1 Die Hydroxyprolinämie des frühen Kindesalters	56
3.2.2 Hydroxyprolinämie	57
3.2.3 Hyperparathyreoidismus	59
3.2.4 Schwere Urämie	60
3.2.5 Andere Aminoazidurien	61
4. Hydroxyprolinfraktionen im Serum und Normalwerte	63
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

Bindegewebe entsteht aus allen drei Keimblättern des embryonalen Gewebes, vor allem aber aus dem Mesenchym. Das nicht organspezifische, ungeformte Bindegewebe durchzieht als lockeres Maschenwerk stützend und umhüllend den gesamten Organismus, während demgegenüber Haut, Sehnen, Knochen, Knorpel, Zähne u.a. besonders differenzierte Bindegewebsformen darstellen. Trotz der vielfältigen morphologischen Erscheinungsformen sind alle Bindegewebe nach dem gleichen Grundprinzip aus Zellen und Interzellulärsubstanz aufgebaut. Während die Zellen mit 20-30 % des Organvolumens einen relativ geringen Anteil ausmachen, bilden die interzellulären Bestandteile - kollagene und elastische Fasern und die unstrukturierte Grundsubstanz - die Hauptmasse des Bindegewebes (siehe hierzu Reich, 1966; Buddecke, 1971).

Das Kollagen stellt nun einen sehr wesentlichen Bestandteil des Bindegewebes dar, da dieses Skleroprotein vor allem für dessen Gerüst- und Stützfunktion verantwortlich ist. Es ist von allen Eiweißen im tierischen Organismus mengenmäßig am stärksten vertreten und macht beim Menschen etwa ein Drittel seines gesamten Körperproteins aus (Grassmann et al., 1965; Sjoerdsma et al., 1965). Das quantitative Vorkommen des Kollagens in den verschiedenen Bindegeweben bzw. bindegewebshaltigen Organen steht im allgemeinen in einleuchtender Beziehung zu ihrer Funktion. Besonders stoffwechselaktive Organe sind arm und Organe, die bevorzugt Stützfunktion ausüben, sind reich an Kollagen. So weisen z.B. Leber, Milz und Niere Kollagengehalte unter 2 % auf, während Knochen und Gefäßwände Kollagengehalte bis zu 20 %, Haut und Sehnen sogar bis zu 35 % und darüber, bezogen auf das

Feuchtgewicht (Reich, 1966), und über 70 %, bezogen auf das Trockengewicht (Grant et al., 1972) besitzten. Charakteristische Unterschiede in den Eigenschaften der Gewebe beruhen in hohem Maße auf den variierenden Mengen von Kollagen einerseits, sowie Elastin und Mucopolysacchariden andererseits. Z.B. besteht Knorpel zu etwa 50 % aus Kollagen, aber er verhält sich im Vergleich zu anderen Geweben, wahrscheinlich wegen seines hohen Gehaltes an Mucopolysacchariden, wesentlich druckelastischer (siehe hierzu Reich, 1966).

Charakteristisch für das Kollagen ist die sich von anderen Proteinen erheblich unterscheidende Aminosäurezusammensetzung (Grassmann et al., 1965; Reich, 1966; Hannig u. Nordwig, 1967; Korting u. Holzmann, 1967). So ist im Vergleich zu anderen Eiweißkörpern der hohe und außerordentlich konstante Gehalt an Glycin, das außer bei Seidenfibroin und Elastin nur noch bei Kollagen in dieser bemerkenswerten Quantität vorkommt, an Prolin und Hydroxyprolin, an polaren Aminosäuren (Glutaminsäure, Asparaginsäure, Arginin und Lysin) sowie das Fehlen größerer Mengen aromatischer Aminosäuren und die Abwesenheit von Cystin hervorzuheben. Vor allem aber der Gehalt an Hydroxyprolin und auch Hydroxylysin kann als voll spezifisch für Kollagen gelten (siehe Tabelle 1) (Grassmann et al., 1965; Reich, 1966).

Die Ursache für das einzigartige Vorkommen des Hydroxyprolins innerhalb des Kollagens ergibt sich aufgrund eines besonderen Synthesemechanismus dieses Skleroproteins, auf den im folgenden näher eingegangen werden soll.

Aminosäure	Kollagen	Elastin	Keratin	Fibroin	Fibrinogen	Kasein
	TRISTAM (1157)	TRISTAM (1157)	TRISTAM (1157)	LUCAS et al.(687)	TRISTAM (1157)	HIPr et al.(470)
Glyzin	363,0	376,0	87,0	571,0	74,7	26,8
Prolin	131,3	135,8	82,6	3,9	49,5	71,6
Hydroxy- prolin	107,0	9,4	--	--	--	--
Hydroxy- lysin	6,8	--	--	--	--	--
Tyrosin	5,5	7,7	25,7	66,6	30,4	40,3
Tryptophan	--	--	8,8	2,0	16,0	9,8
Zystin/2	--	5,0	98,9	--	19,0	3,7
Saure AS	124,3	27,0	150,1	30,1	197,2	205,1
Basi- sche AS	91,7	10,0	85,4	12,0	124,9	203,3

Tab. 1 : Vergleich der Aminosäurezusammensetzung von Kollagen mit der einiger anderer Proteine (Mol AS pro 1000 Mol AS)
(nach Reich, 1966)

1.1 Stoffwechsel des Kollagens

1.1.1 Biosynthese

Die Biosynthese des Kollagens folgt im allgemeinen den grundlegenden Prinzipien der Proteinsynthese (Reich, 1966; Chvapil u. Hurych, 1968) (siehe Abb.1). Zusätzliche Besonderheiten ergeben sich aufgrund weiterer Reaktionen, in denen die ursprünglich an den Polysomen gebildeten Peptidketten weiteren intra- und extracellulären Veränderungen unterworfen werden. Hierzu gehört vor allem auch die Bildung von Hydroxyprolin. Diese Aminosäure wird nämlich nicht direkt in die Polypeptidketten eingebaut. Vielmehr wird bei der

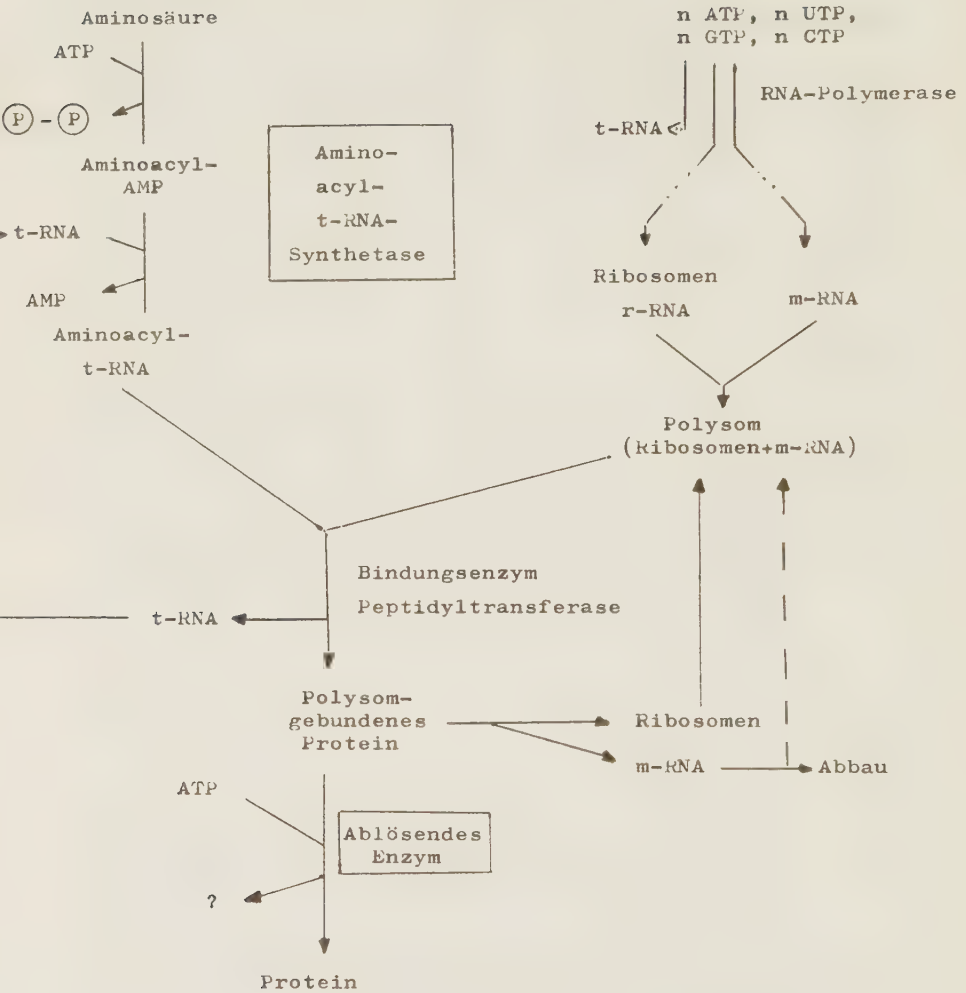


Abb. 1

Übersichtsschema der Proteinbiosynthese
(n.Buddecke, 1971).

Kollagenbiosynthese zunächst ein Hydroxyprolin-freies, Prolin-reiches, als Protokollagen bezeichnetes Polypeptid gebildet, dessen Prolinreste teilweise in Hydroxyprolin umgewandelt werden (Lukens, 1965; Prockop u. Juva, 1965; Juva u. Prockop, 1966; Kivirikko u. Prockop, 1967a,b,c). Diese Hydroxylierung bestimmter Prolinreste im Protokollagen stellt nach heutigem Wissen den einzigen wesentlichen Weg der Hydroxyprolinsynthese dar. Bereits 1944 stellten STETTEN und SCHOENHEIMER in experimentellen Untersuchungen an Ratten fest, daß verabreichtes N-15-Prolin eine Hauptquelle des Hydroxyprolins darstellt und wiesen als erste darauf hin, daß die Synthese und/oder der Protein-Einbau des Hydroxyprolins sich von dem anderer Aminosäuren unterscheidet. Im folgenden kam STETTEN (1949) zu dem Schluß, daß die Bildung von Hydroxyprolin über die Hydroxylierung peptidgebundenen Prolins stattfindet. In den folgenden Jahren wurde dieser ursprüngliche Befund durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. Außerdem wurde diese ungewöhnliche Stoffwechselbeziehung zwischen Prolin und Hydroxyprolin ebenso zwischen Lysin und Hydroxylysin gefunden. Das die Hydroxylierung vom Hydroxyprolin katalysierende Enzym, die sog. Protokollagen-Prolin-Hydroxylase wurde in hochgereinigter Form aus Hühnerembryonen isoliert (Kivirikko u. Prockop, 1967d; Halme et al., 1970). Dieses Enzym gehört zur Gruppe der mischfunktionellen Oxydasen und benötigt Sauerstoff, Ascorbat, Fe^{++} und α -Ketoglutar Säure als Cofaktoren (Peterkofsky u. Udenfriend, 1965; Urivetzky et al., 1965; Hutton et al., 1967; Kivirikko u. Prockop, 1967b). Untersuchungen mit aus Mäusegeweben gewonnenen, kollagen-ähnlichen Peptiden unterschiedlicher Kettenlänge, synthetischen Hexapeptiden (Kivirikko et al., 1969),

sowie mit dem Tripeptid Prolylprolylglycin (Kikuchi et al., 1969) haben ergeben, daß die Hydroxylierung von Hydroxyprolin nicht an das Vorhandensein höherer Strukturen des Kollagens, wie z.B. der Superhelix gebunden ist

Obwohl in den vergangenen fünf Jahren ein grosser Fortschritt in Bezug auf das Verständnis in den Mechanismus der Kollagensynthese und damit auch des Hydroxyprolins festzustellen ist, bleibt eine Zahl bisher ungeklärter Fragen offen. Diese beziehen sich u.a. auf die genaue Struktur des Kollagenvorläufers in der Phase der Hydroxylierung, auf die Faktoren, die die Prolinauswahl für die Hydroxylierung beeinflussen, und auf das Ausmaß der Hydroxylierung das notwendig ist, um die Polypeptidkette aus den Zellen freizusetzen (Bhatnagar u. Prockop, 1966; Juva et al., 1966). Schließlich betrifft eine fundamentale Frage, zu der es bis heute keine Antwort gibt, die Bedeutung der Hydroxyprolinbildung für die strukturellen und biologischen Eigenschaften des Kollagens (Adams, 1970). Ungeklärt ist ebenso noch, ob die Hydroxylierung an den noch an die Polysomen gebundenen Polypeptidketten stattfindet oder erst nach ihrer Freisetzung von den Polysomen (Rosenbloom u. Prockop, 1969). Das erste Zwischenprodukt im Verlauf der Kollagensynthese sind die sog. α -Ketten, die eine Helixkonformation aufweisen. Bisher sind drei solcher Ketten (α_1 , α_2 , α_3) mit geringfügig differenter Aminosäurezusammensetzung nachgewiesen worden. (Piez, 1964; Heidrich u. Wynston, 1965). Durch die Assoziation von drei α -Ketten - im allgemeinen zwei α_1 - und eine α_2 -Kette - (Piez et al., 1961; Grassmann et al., 1965; Kühn, 1969) entsteht eine rechtsdrehende Superhelix, in der alle drei Ketten zu einer rechtsdrehenden Spirale mit einer Ganghöhe von 28,6 Å verdrillt sind.

Das in den Fibroblasten gebildete Kollagenmonomer, das sog. Tropokollagen, das sich bereits dort zu filamentären Strukturen zusammenlagern kann (Gieseking, 1966), wird in den extracellulären Raum abgegeben, wo es einem fortschreitenden Reifungs- und Alterungsprozeß unterworfen ist. Zunächst bilden Tropokollagenmoleküle lockere mit 0,14 NaCl aus dem Bindegewebe extrahierbare Aggregate (Jackson, 1957; Green u. Lowther, 1959; Gross, 1959; Jackson u. Bentley, 1960). Diese formieren sich aufgrund ihres ausgeprägten Ladungsmusters in einer typischen "head to tail" und "side to side" Anlagerung zu Fibrillen. Im weiteren Verlauf der Reifung und Alterung des Kollagens kommt es zur Ausbildung der intra- und intermolekularen Verbindungen und damit unter fortschreitender Abnahme seiner Löslichkeit zu einer steigenden Festigung der Fibrillen. Entsprechend dieser Ausdifferenzierung des Kollagens lassen sich verschiedene Kollagenfraktionen unterscheiden. Das mit neutralen NaCl-Lösungen oder schwach alkalischen Natriumphosphat-Lösungen (pH 7-9) extrahierbare neutralsalzlösliche Kollagen besteht aus lockeren Aggregaten und weist noch keine Quervernetzungen auf. Diese Kollagenfraktion muß im Gewebe bereits in löslicher Form vorliegen, also möglicherweise in nicht fibrillär strukturierten Teilen des Bindegewebes (Grassmann et al., 1965). Eine weitere Fraktion, das säurelösliche Kollagen, läßt sich mit verdünnter Essigsäure (0,05 %ig) extrahieren. Den weitaus größten Anteil des Kollagens stellt das unlösliche Kollagen dar, das in verdünnten Säuren nicht in Lösung geht. Es besteht vorwiegend aus quervernetzten Kollagenmolekülen, wobei die intermolekularen Bindungen ein Inlösingehen verhindern, aber das Quellen der Kollagenfibrillen gestatten.

1.1.2 Abbau und Umsatz

Kollagen unterliegt einem ständigen Umsatz. Wenn- gleich die biologische Halbwertszeit mit normaler- weise > 100 Tagen recht hoch liegt, kann sie in be- stimmten Organen, bedingt durch die Relation zwischen löslichem und unlöslichem Kollagen, bis auf wenige Tage absinken und damit Abbauraten aufweisen, die denen des Fibrinogens, der Leber- und der Plasma- Proteine ähnlich sind (siehe hierzu Reich, 1966). Nach welchem Mechanismus der Kollagenabbau erfolgt, ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Natives Kolla- gen verhält sich gegenüber proteolytischen Enzymen unter physiologischen Bedingungen äußerst wider- standsfähig. In letzter Zeit wurde jedoch über das Vorkommen spezifischer Kollagenasen, die fähig sind, natives Kollagen abzubauen, in verschiedenen Säu- getierorganen berichtet, so z.B. im Uterus (Jeffrey u. Gross, 1966) und Knochen (Aer u. Kivirikko, 1969) der Ratte sowie beim Menschen in Haut (Eisen et al., 1968; Eisen, 1969), Granulocyten (Lazarus et al., 1968), Synovia (Evanson et al., 1968) und Synovial- flüssigkeit (Harris u. Krane, 1969). Diese Kolla- genasen spalten das Tropokollagen in zwei Stücke, die $1/4$ bzw. $3/4$ der ursprünglichen Länge des Kol- lagenmoleküls ausmachen (Nagai et al., 1966). Die Denaturierungstemperatur dieser Bruchstücke be- trägt ungefähr 35°C , sodaß unter physiologischen Bedingungen ein weiterer proteolytischer Abbau durch die erwähnten Kollagenasen, durch spezifische Kollagenpeptidasen oder durch unspezifische Pro- teasen, wie z.B. Kathepsine erfolgen kann (Woessner, 1968).

Aufgrund seines praktisch ausschließlichen Vor- kommens im Kollagen - sehr geringe Mengen finden

sich lediglich noch im Elastin (Neumann u. Logan, 1950) -, sowie seines besonderen Synthesemechanismus bildet das Hydroxyprolin sozusagen die "Indikatoramino-säure" des Kollagens. Es existiert damit eine natürliche Markierung dieses Skleroproteins. Messungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin, sowie seines Gehaltes in Serum und Plasma lassen daher weitgehende Rückschlüsse auf den Stoffwechsel des Kollagens bzw. seinen physiologischen und pathologischen Um- und Abbau zu, und können damit unter bestimmten Voraussetzungen bei verschiedenen Krankheiten als diagnostische Parameter herangezogen werden.

1.1.3 Ausscheidung von Hydroxyprolin

Abbauprodukte des Kollagens finden sich als freies, peptidgebundenes und proteingebundenes Hydroxyprolin im Bindegewebe (Chvapil u. Cmuchalová, 1961; Koblre u. Chvapil, 1961a; Kivirikko, 1963; Chvapil u. Jackson, 1964; Schultz-Haudt et al., 1965) und im Plasma (Koblre u. Chvapil, 1961b; LeRoy et al., 1964; Frey, 1965; Kibrick et al., 1965). Da freies und gebundenes Hydroxyprolin nicht für eine Neusynthese von Kollagen verwendet werden kann (Chvapil u. Jackson, 1964; Hurych u. Chvapil, 1965), wird es entweder direkt über die Niere ausgeschieden oder einem weiteren Katabolismus unterworfen (Adams, 1970).

Die Größe des gesamten Pools an freiem Hydroxyprolin im Körper wird durch das Gleichgewicht zwischen dem Kollagenabbau, der seinerseits zum Teil die Kollagensynthese widerspiegelt, und den Hydroxyprolinverlust durch die Ausscheidung im Urin bzw.

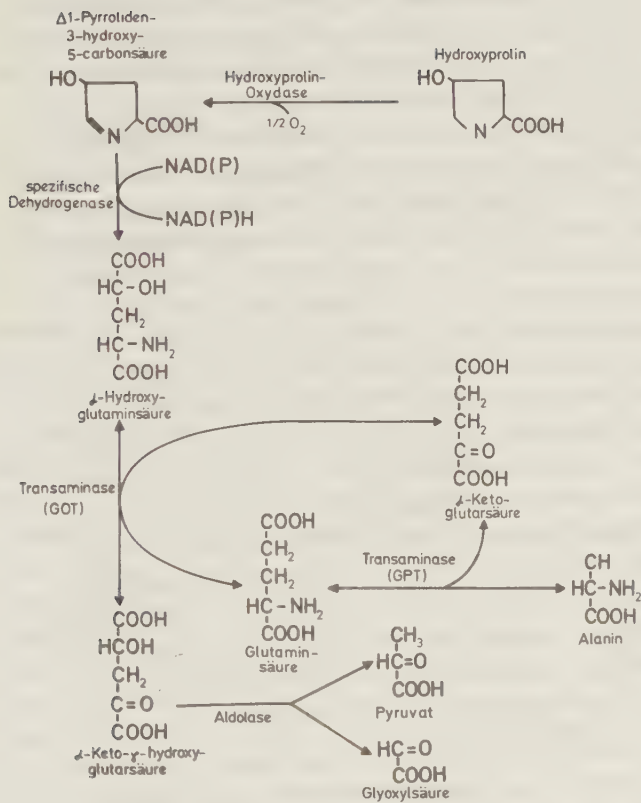
durch den weiteren enzymatischen Abbau bestimmt. Der Transport des freien Hydroxyprolins in der Niere entspricht dem anderer Aminosäuren, d.h. es wird fast vollständig in den Tubuli rückresorbiert und besitzt unter physiologischen Bedingungen eine sehr geringe Clearance-Rate (Prockop et al., 1962a; Benoit et al., 1964; Scriver u. Goldman, 1966; Benoit u. Watten, 1968). Angeregt durch den Bericht, daß Patienten mit familiärer Hydroxyprolinämie die Aminosäuren Hydroxyprolin, Prolin und Glycin vermehrt ausscheiden (Schaefer et al., 1962), demonstrieren SCRIVER et al. (1964) eine gegenseitige Beeinflussung dieser drei Aminosäuren hinsichtlich ihrer renalen tubulären Rückresorption beim gesunden Menschen. Die Rückresorption freien Hydroxyprolins wird durch ein Transportsystem ausgeführt, das in gleichem Maß auch Prolin und freies Glycin rückresorbiert. Steigt nun die Konzentration von freiem Hydroxyprolin oder freiem Prolin im Plasma an, so kann man eine kompetitive Hemmung in der Ausscheidung der beiden anderen Aminosäuren beobachten (Scriver et al., 1964; Scriver u. Goldman, 1966). Dies erklärt auch die gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins bei der Hydroxyprolinämie.

Das Transportsystem ist sicherlich kompliziert, wie durch kinetische Untersuchungen mannigfaltiger Systeme für die L-Prolin Aufnahme durch isolierte Kaninchen-Nierentubuli angezeigt wurde (Hillman u. Rosenberg, 1969) sowie durch genetischen und biochemischen Nachweis vieler Gene, die das Aminosäure-Transport-System beim Menschen kontrollieren (Rosenberg et al., 1968). Beobachtungen an bakteriellen Systemen zeigten ebenfalls eine Konkurrenz bezüglich der Bindung an Zellmembranen zwischen Prolin und Hydroxyprolin bei E. coli (Kaback u. Stadt-

man, 1966) und zwischen Hydroxyprolin-Epimeren (Gryder u. Adams, 1969). Während also das freie Hydroxyprolin nur eine geringe Clearance-Rate besitzt, werden demgegenüber die Hydroxyprolin enthaltenden Peptide sehr schnell über die Niere ausgeschieden (Prockop et al., 1962a; Benoit et al., 1964; Benoit u. Watten, 1968). Damit ist auch teilweise eine Erklärung dafür gegeben, daß über 95 % des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins in peptidgebundener Form - die Aminosäuresequenzen entsprechen solchen im nativen Kollagen (Smiley u. Ziff, 1964) - und weniger als 5 % als freie Aminosäure vorliegen (Ziff et al., 1956; Prockop u. Sjoerdsma, 1961; Kibrick et al., 1962; Meilman et al., 1963). Ein weiterer Grund für das Überwiegen des peptidgebundenen Hydroxyprolins im Urin ist der starke Abbau des freien Hydroxyprolins in der Leber, in der Niere und möglicherweise auch in anderen Geweben (Adams u. Goldstone, 1960a,b; Goldstone u. Adams, 1962; Adams, 1970) Nach Zufuhr von Gelatine, einem denaturierten Kollagen, mit der Nahrung bei Tieren (Wiss, 1949) und beim Menschen (Prockop et al., 1962; Meilman et al., 1963) kommt es zu einer Steigerung in der Ausscheidung von freiem Hydroxyprolin. Es ist bemerkenswert, daß sich hierbei zwar das Gesamt-Hydroxyprolin im Urin steigert, aber die relative Verteilung in freies und peptidgebundenen Hydroxyprolin nicht verändert wird (Meilman et al., 1963), so daß man eine weitgehende Übereinstimmung im Abbaumechanismus für endogene und exogen zugeführte, dem Kollagen entstammende Polypeptide vermuten kann. Ein entsprechendes Verhalten zeigen auch das freie und peptidgebundene Hydroxyprolin im Plasma bzw. im Serum (Prockop et al., 1962).

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen ist der Abbau des freien Hydroxyprolins im Säugetierorganismus weitgehend geklärt (Stetten, 1949; Gianetto u. Bouthillier, 1953). Er folgt im wesentlichen den in Abb. 2 dargestellten Reaktionen.

In zahlreichen Isotopenstudien über die Bedeutung des Hydroxyprolins als Indikator des Kollagenstoffwechsels wurden zunächst vor allem die Beziehungen des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins zum Kollagenstoffwechsel im Gewebe untersucht. So fanden LINDSTEDT u. PROCKOP (1961) nach intraperitonealer Gabe von C-14-Prolin die Existenz von mindestens drei Hydroxyprolin-Pools mit Halbwertszeiten von einem Tag, 5 Tagen und 50 bis 300 Tagen. Der "ein Tag" Pool konnte später in zwei Pools aufgeteilt werden, von denen der eine eine Halbwertszeit von zwei Stunden und der andere eine solche von 15 bis 17 Stunden aufweist. Diese und weitere Isotopenuntersuchungen, in denen die spezifischen Aktivitäten des Hydroxyprolins im Urin mit denen in den einzelnen kollagenfraktionen des Bindegewebes verglichen wurden (Prockop, 1964; Kivirikko et al., 1965a; Laitinen, 1967), führten zu nachstehenden Schlußfolgerungen über die Beziehungen zwischen Hydroxyprolinausscheidung im Urin und dem Kollagenabbau im Gewebe. Ein Teil des unmittelbar gebildeten Kollagens wird sehr rasch wieder abgebaut, teilweise sogar bevor es die Zelle verläßt. Bei jungen Ratten stammt daher etwa die Hälfte des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins dieser, in 0,14 M Natriumchlorid löslichen, Kollagenfraktion. Auch die weniger löslichen Kollagenformen, d.h. das 0,45 M NaCl- und das säurelösliche Kollagen,



werden bereits vor ihrer Umwandlung in unlösliches Kollagen zum Teil abgebaut und beteiligen sich an der Hydroxyprolinausscheidung im Urin (Lapiere, 1965; Lapiere et al., 1966; Nimni et al., 1967). Der Rest des Urin-Hydroxyprolin schließlich entstammt dem großen Pool des unlöslichen Kollagens. Nach den Berechnungen von LAITINEN (1967) und NIMNI et al. (1967) ist anzunehmen, daß bei jungen Ratten etwa zwei Drittel des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins der neutralsalzlöslichen Kollagenfraktion entstammen. So wurde auch bereits früher ein Zusammenhang zwischen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und der Menge des neutralsalzlöslichen Kollagens, bzw. der Kollagensynthese über nicht abbaubare Zwischenstufen nachgewiesen (Jasin et al., 1962; Kühn et al., 1964a). Bei älteren Ratten dagegen ist die Hydroxyprolinausscheidung vermindert und bei ihnen entstammt ein größerer Anteil des Hydroxyprolins im Urin dem Abbau des unlöslichen Kollagens (Lindstedt u. Prockop, 1961). Insgesamt werden allerdings nur etwa 10 % des dem Kollagenabbau entstammenden Hydroxyprolins im Urin ausgeschieden (Prockop, 1964; Bollet, 1967; Weiss u. Klein, 1969), der weitaus größere Teil dagegen weiter metabolisiert, was vermuten läßt, daß erst relativ starke Veränderungen im Kollagenabbau auftreten müssen, um meßbare Veränderungen in der Hydroxyprolinausscheidung hervorzurufen.

In zahlreichen Untersuchungen wurde auch eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hydroxyprolinausscheidung im Urin sowie der Quantität des freien und peptidgebundenen Hydroxyprolins im Serum nachgewiesen. Aus diesem Grund vermuten verschiedene Autoren, daß das im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin und diese Hydroxyprolin-Fractionen des Serums den gleichen Kollagen-Pool repräsentieren,

also vorwiegend das Verhalten des neutralsalzlöslichen Kollagens widerspiegeln (Keiser u. Sjoerdsma, 1962; Kivirikko et al., 1965b, 1966; Laitinen et al., 1966; Zimmermann et al., 1970). Aus verschiedenen Gründen hat jedoch die Bestimmung dieser beiden Serumfraktionen keine Bedeutung erlangt (Baumann et al., 1964). Später konnten KEISER et al. (1963) sowie LE ROY et al. (1964) das Vorkommen eines proteingebundenen Hydroxyprolins im Plasma bzw. Serum nachweisen, wobei die Autoren der Ansicht sind, daß es sich hierbei um ein kollagenähnliches Protein und ein Kollagenfragment bzw. ein denaturiertes Kollagen handelt, weshalb auch im amerikanischen Schrifttum die Bezeichnung "collagen-like-protein" eingeführt wurde.

Abgesehen von den unterschiedlichen Halbwertszeiten des Kollagens in den verschiedenen Organen weisen diese entsprechend ihrer Funktion, wie schon einleitend gesagt, unterschiedliche Kollagengehalte auf. So ist besonders hervorzuheben, daß etwa die Hälfte des gesamten Körperkollagens in den Knochen lokalisiert ist (Curtiss, 1963; Dull u. Henneman, 1963; Klein et al., 1964). Es ist daher mit Recht anzunehmen, daß ein großer Teil des Urin-Hydroxyprolins aus dem Kollagenabbau des Knochens stammt. Durch Isotopenuntersuchungen konnte eine weitaus größere Umsatzrate des Knochenkollagens gegenüber dem Kollagen der Haut und Sehnen festgestellt werden (Neuberger u. Slack, 1953; Gould et al., 1960).

Diese Befunde führten zu der Annahme, daß bis zu 80 % des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins dem Knochenkollagen entstammen (Charvat et al., 1964; Klein et al., 1964). Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß die Umsatzrate des reifen Knochenkollagens der des reifen Kollagens zahlreicher

anderer Gewebe entspricht (Prockop, 1964; Laitinen, 1967), woraus zu schließen ist, daß unter physiologischen Bedingungen das im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin dem Abbau des Kollagens der verschiedensten Organe entstammt.

In welcher Weise das proteingebundene Hydroxyprolin mit dem Kollagenstoffwechsel in Beziehung steht, war lange Zeit unklar. Nach Ansicht von LE ROY u. SJOERDSEMA (1965) sowie LE ROY et al. (1966a) sollte das proteingebundene Hydroxyprolin einem noch nicht näher definierten Pool, jedoch einem anderen als das im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin, entstammen. Neuere Isotopenuntersuchungen haben jedoch ergeben, daß das im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin und das proteingebundene Hydroxyprolin im Serum in ihrem Verhalten weitgehend korreliert sind und vor allem den Umsatz der neutralsalzlöslichen Kollagenfraktion des Gewebes widerspiegeln (Morsches, 1973).

1.2 Beziehung des Hydroxyprolins zum Kollagenstoffwechsel

In Abbildung 3 sind die Beziehungen zwischen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und dem Kollagenstoffwechsel im Gewebe schematisch dargestellt. Wie hieraus ersichtlich, können sehr unterschiedliche Faktoren die Hydroxyprolinausscheidung beeinflussen (Bollet, 1967; Prockop u. Kivirikko, 1967, 1968). In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurden daher die Auswirkungen definierter Veränderungen im Kollagenstoffwechsel auf die Hydroxyprolinausscheidung untersucht (Kivirikko, 1970). Es zeigte sich, daß Änderungen in der Hydroxyprolinausscheidung grundsätzlich dann auftreten, wenn sich 1. der

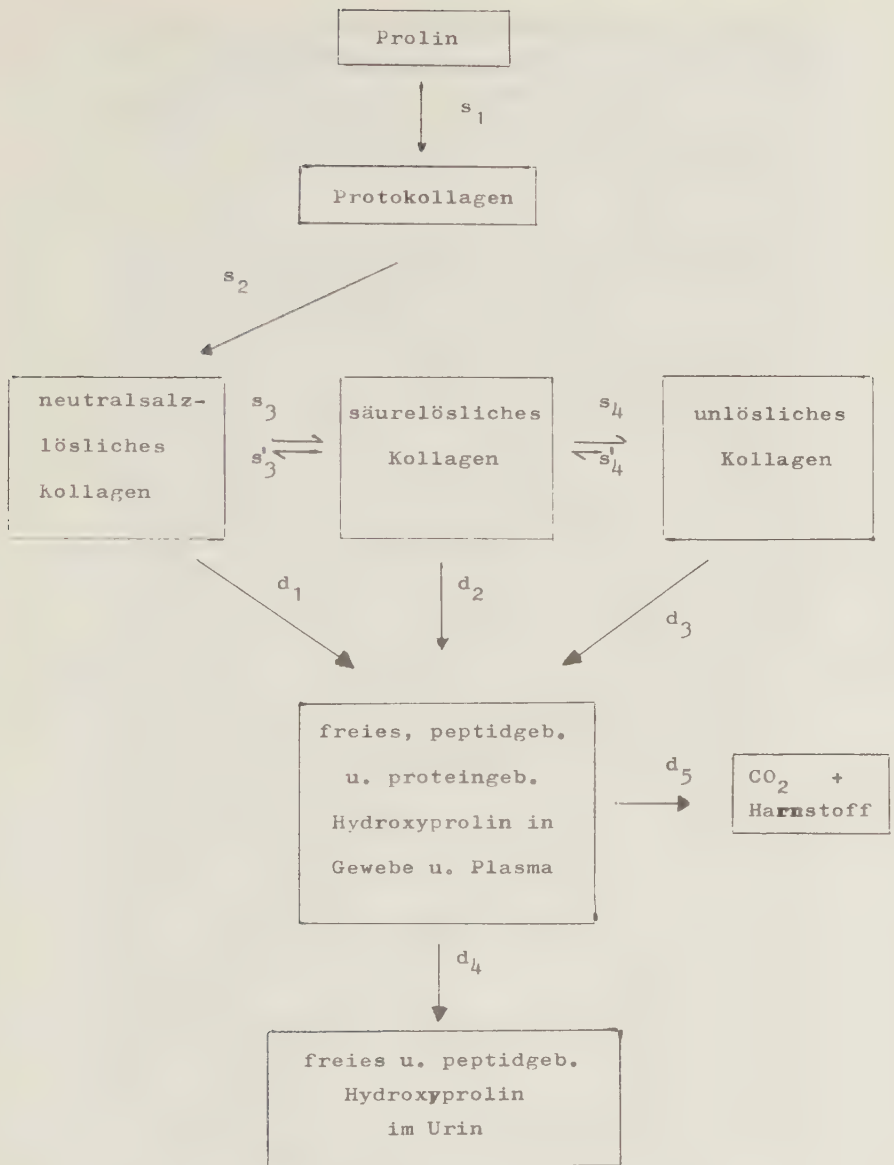


Abb. 3

Schematische Darstellung der Beziehungen zwischen kollagenstoffwechsel und Hydroxyprolinausscheidung (n. Kivirikko, 1970).

Pool der löslichen Kollagenformen oder 2. die Umwandlungsrate der löslichen in die unlösliche Fraktion ändert und wenn 3. der Abbau der verschiedenen Kollagenfraktionen beschleunigt oder verzögert ist.

So kann eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung bedingt sein 1. durch eine gesteigerte Kollagensynthese (s_1 u. s_2), wie in der Wachstumsphase (Ziff et al., 1956; Kivirikko u. Liesmaa, 1958; Lindstedt u. Prockop, 1961; Martin et al., 1961b; Jasin et al., 1962) oder nach der Gabe von Wachstumshormonen (Banfield, 1958; Kowalewski, 1965; Aer et al., 1968), 2. durch eine verzögerte Umwandlung von löslichem in unlösliches Kollagen (s_3 u. s_4) wie beim Lathyrismus (Martin et al., 1961a,b; Jasin u. Ziff, 1962; Orbison et al., 1965; Hartmann, 1966; Nimni et al., 1969), 3. durch einen beschleunigten Übergang vom unlöslichen ins lösliche Kollagen (s'_3 u. s'_4) oder 4. durch einen gesteigerten Abbau der verschiedenen Kollagenfraktionen (d_1 , d_2 u. d_3) wie bei hyperthyreotischen Funktionszuständen (Keiser u. Sjoerdsma, 1962; Kivirikko et al., 1963, 1964a; Kowalewski u. Yong, 1967). Eine verminderte Hydroxyprolinausscheidung findet sich dagegen beispielsweise bei einer Einschränkung der Kollagensynthese (s_1 u. s_2) und des Abbaus der einzelnen Fraktionen (d_1 , d_2 u. d_3) wie z.B. bei der Alterung des Individuums (Ziff et al., 1956; Kivirikko u. Liesmaa, 1958; Lindstedt u. Prockop, 1961; Martin et al., 1961a; Jasin et al., 1962), beim Skorbut (Gross, 1959b; Martin et al., 1961a; Barnes et al., 1969) oder bei hypothyreotischen Funktionszuständen (Keiser u. Sjoerdsma, 1962; Kivirikko et al., 1964; Kowalewski u. Yong, 1967).

2 Hydroxyprolinausscheidung im Urin unter physiologischen Bedingungen

2.1 Abhängigkeit vom Alter

Wie bereits eingangs erwähnt wird der Kollagenstoffwechsel durch die Alterung des Individuums wesentlich beeinflusst. So findet sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Kollagensynthese wie auch der Abbauraten der einzelnen Kollagenfraktionen, was letztlich zu einer Verminderung der neutralsalzlöslichen und zu einer Vermehrung der unlöslichen Kollagenfraktion führt (Nageotte u. Guyon, 1934; Banfield, 1952; Koblitz u. Chvapil, 1958; Boucek et al., 1958; Bakerman, 1962; Neuberger et al., 1951; Neuberger u. Slack, 1953; Kao et al., 1961; Lindstedt u. Prockop, 1961). Parallel hierzu findet sich auch mit zunehmendem Alter eine Aktivitätsabnahme der Prolin-Oxydase, des Enzyms also, das die Hydroxylierung bestimmter Prolinreste im Protokollagen und damit den letzten Schritt in der Kollagensynthese katalysiert (Mussini et al., 1967; Uitto et al., 1969). Entsprechend diesen altersbedingten Veränderungen im Kollagenstoffwechsel zeigt sich auch eine altersabhängige Abnahme der Hydroxyprolinausscheidung im Urin. Dieser Befund wurde von zahlreichen Autoren vor allem beim Menschen und bei der Ratte erhoben (Ziff et al., 1956; Kivirikko u. Liesmaa, 1958; Martin et al., 1961b; Lindstedt u. Prockop, 1961; Jasin et al., 1962). Die hohen Ausscheidungswerte für Urin-Hydroxyprolin, die bei Kindern beobachtet wurden, sinken allmählich bis zu einem Alter von etwa 20-25 Jahren herab, um dann ungefähr zwischen 25 und 65 Jahren relativ konstant zu bleiben (Anderson et al., 1965; Laitinen et al., 1966; Langneß u. Behnke, 1966; Nakagawa et al.,

1967; Saleh u. Coenegracht, 1968; Uitto et al., 1968). Nur wenige Untersuchungen befassen sich mit der Hypro-Ausscheidung von Patienten über 65 Jahren. Eine solche Studie, durchgeführt an Patienten unter einer Fleisch und Fisch enthaltenden Diät, zeigte keine Veränderung in dieser Altersgruppe (Anderson et al., 1965), während einige andere Untersuchungen, die an Patienten unter Kollagen-freier Diät durchgeführt wurden, darauf hinweisen, daß eine Abnahme der Hydroxyprolinausscheidung bei einem Alter von etwa 65 oder 70 Jahren stattfindet (Saleh u. Coenegracht, 1968; Uitto et al., 1968). Diese Untersuchungsergebnisse korrelieren mit den Befunden eines stark reduzierten Kollagenumsatzes im hohen Alter.

2.2 Abhängigkeit von Geschlecht und Körpergröße

Da die Gesamt-Kollagen-Menge eines Individuums offenbar von seiner Körperoberfläche, als Ausgangsgrößen hierfür können Größe und Gewicht herangezogen werden, abhängt, ist zu erwarten, daß unter der Voraussetzung eines vergleichbaren Kollagenumsatzes ein Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und dem Ausmaß der Hypro-Ausscheidung im Urin besteht. Dementsprechend wurde eine Korrektur der Hydroxyprolinwerte im Urin bezüglich der Körperoberfläche durchgeführt (Jasin et al., 1962; Benoit et al., 1963).

Ohne Berücksichtigung der Körpergröße scheiden erwachsene Männer signifikant mehr Hydroxyprolin aus als erwachsene Frauen (Benoit et al., 1963; Laitinen et al., 1966). Nach Korrektur der Werte (Benoit et al., 1963; Anderson et al., 1965; Laitinen et al., 1966) ergaben sich jedoch keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede mehr. Zu entsprechenden Ergebnissen kam man auch bei der Untersuchung der Hydroxyprolinausscheidung bei Kindern beiderlei Geschlechts zwischen 1-10 Jahren (Kivirikko u. Laitinen, 1965a; Nakagawa et al., 1967; M. Smith et al., 1968). Es können jedoch signifikante Unterschiede in einem Alter von 10-25 Jahren gefunden werden, da sich hier Differenzen in Wachstumsgeschwindigkeit und Dauer der Wachstumsperiode auswirken.

2.3 Wirkung der exogenen Zufuhr von Hydroxyprolin

Einnahme großer Mengen freien Hydroxyprolins oder einer hydrolysierten Gelatine steigert die Menge ausgeschiedenen Hydroxyprolins, ohne sich auf die Menge des peptidgebundenen Hydroxyprolins auszuwirken. Dabei beeinflusst jedoch die Aufnahme von weniger als 4 g freien Hydroxyprolins die Gesamtmenge des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins praktisch nicht (Ziff et al., 1956; Prockop u. Sjoerdsma, 1961). Dies ist sowohl durch die starke renale Rückresorption als auch durch den raschen Abbau des freien Hydroxyprolins bedingt. Im Gegensatz dazu wird bei der Verabreichung von Hydroxyprolin in Form von Gelatine eine deutliche Steigerung der Hydroxyprolinausscheidung, vor allem an der Fraktion des peptidgebundenen Hydroxyprolins

im Urin beobachtet (Ziff et al., 1956; Prockop u. Sjoerdsma, 1961). Insgesamt wird hierbei jedoch nur weniger als 10 % des zugeführten Hydroxyprolins im Urin wiedergefunden.

Diese Untersuchungsergebnisse wurden zunächst dahingehend interpretiert, daß Studien über die Ausscheidung endogenen Hydroxyprolins bei normaler Diät durchgeführt werden können, da nur ein kleiner Teil des verabreichten Hydroxyprolins ausgeschieden werde. Eine Untersuchung der Urin-Hydroxyprolinausscheidung bei Patienten, die mit variabler Diät ernährt wurden, zeigte jedoch, daß die durchschnittliche Ausscheidung um 30 % abnimmt, wenn von normaler auf Gelatine-freie Diät gewechselt wird (Sjoerdsma et al., 1965). Außerdem lassen sich bei dieser Diät die täglichen Schwankungen in der Hydroxyprolinausscheidung auf ein Minimum reduzieren. Mehrere andere Untersucher fanden ähnliche Auswirkungen der Nahrung auf die Hydroxyprolinwerte im Urin (Benoit et al., 1963; Saleh u. Coenegracht, 1968). Heute wird allgemein die Ansicht vertreten, daß bei allen exakten Untersuchungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin einschließlich der klinischen Routineanalysen eine Gelatine-freie Diät verwendet werden muß.

2.4 Normalwerte der Hydroxyprolinausscheidung

2.4.1 Erwachsene

Wie schon erwähnt, sind die Hydroxyprolinwerte im Urin bei erwachsenen Patienten von Hypro-Aufnahme mit der Nahrung, der Körpergröße, dem Geschlecht

und bis zu einem gewissen Grad vom Alter abhängig. Zusätzliche Variationen unter den von verschiedenen Laboratorien berichteten Normalwerten beruhen auf der Benutzung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden. Wenn die Werte mit hinreichenden Bestimmungsmethoden bei Patienten unter Gelatine-freier Diät, korrigiert auf das Ausmaß der Körperoberfläche, bestimmt werden, wird die Auswirkung der erwähnten Faktoren auf ein Minimum herabgesetzt. Solche Werte, die in drei Laboratorien mit praktisch der gleichen Methode (Prockop u. Udenfriend, 1960) erhalten wurden, sind in Tabelle II aufgeführt.

Autoren	Alter (in Jahren)	Zahl der Fälle	Hydroxy- prolin (mg/24h)
Laitinen et al. (1966a)	18 - 21	22	13 - 28
und	22 - 65	74	9 - 23
Uitto et al. (1968)	66	27	7 - 20
Benoit et al. (1963)	19 - 44	23	8 - 26
Jasin et al. (1962)	*	12	9 - 31

Tab. 2

Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei gesunden Erwachsenen unter Gelatine-freier Diät, korrigiert auf die Körperoberfläche (n. Kivirikko, 1970).

* Alter nicht angegeben, möglicherweise einschließlich Adoleszentenwerte.

Sie zeigen eine weitgehende Übereinstimmung wenn man berücksichtigt, daß die Werte von BENOIT et al. (1963) und wahrscheinlich auch die von JASIN et al. (1962) Personen bis zu 22 Jahren einschliessen, die mehr Hydroxyprolin ausscheiden als solche von 22-25 Jahren. ANDERSON et al. (1965), die die gleichen Bestimmungsmethoden verwendeten, berichten über Urin-Hydroxyprolinwerte, die bezüglich Ausmaß der Körperoberfläche korrigiert waren, bei etwa 100 erwachsenen Patienten unter einer Fleisch und Fisch enthaltenden Diät, die aber Gelee und Eiscreme ausschloß. Die Mittelwerte und die obere Grenze lagen etwa 15-20 % über den von LAITINEN et al. (1966a) und UITTO et al. (1960) ermittelten Werten.

Wenn auch die Korrektur der Werte bezüglich der Körperoberfläche individuelle Streuung und Unterschiede zwischen Männern und Frauen verringern scheint, werden die Werte der meisten Untersuchungen über Hydroxyprolinausscheidung im Urin ohne Korrektur veröffentlicht. Tabelle III zeigt Reihen unkorrigierter Werte, aus elf Laboratorien, die die gleiche Bestimmungsmethode (Prockop u. Udenfriend, 1960) oder Modifikationen davon verwendeten. Da in allen Untersuchungen keine individuellen Werte angegeben werden, ist es nicht möglich die 2 σ -Grenze zu bestimmen, aber es scheint, daß die obere Grenze für junge Erwachsene bis zu etwa 22 Jahren bei ungefähr 50-55 mg/24 h liegt; für Erwachsene im Alter von etwa 22-65 Jahren bei etwa 40-45 mg/24 h, und bei älteren Personen über 65-70 Jahren um etwa 35-40 mg/24 h. Die untere Grenze für Jugendliche bis zu 22 Jahren liegt dicht bei 20 mg/24 h; für Erwachsene von 22-65 Jahren bei etwa 13-15 mg/24 h; bei älteren Personen über 65-70 Jahren um etwa 10-12 mg/24 h.

Autoren	Alter (in Jahren)	Zahl der Fälle	Hydroxy- prolin (mg/24h)
Laitinen et al. (1966a)	18 - 21	22	20 - 55
und	22 - 65	74	15 - 43
Uitto et al. (1968)	66	27	12 - 36
Nakagawa et al. (1967)	20 - 59	34	12 - 48
	60	9	9 - 36
Sjoerdsma et al. (1965)	18 - 43	40	15 - 43
Langness u. Behnke (1966)	21 - 60	36	11 - 35
Benoit et al. (1963)	19 - 44	23	11 - 59
Dull u. Henneman (1963)	20 - 68	20	8 - 40
Bosley et al. (1966)	23 - 89	18	8 - 41
Bonadonna et al. (1966)	26 - 43	12	18 - 41
Ditzel et al. (1968)	28 - 43	12	13 - 45
Allison et al. (1966)	*	19	18 - 55
Jasin et al. (1962)	*	12	15 - 55

Tab. 3

Hydroxyprolinausscheidung im Urin ohne Korrektur auf die Körperoberfläche bei gesunden Erwachsenen unter Gelatine-freier Diät (n. Kivirikko, 1970).

* Alter nicht angegeben, möglicherweise einschließlich Adoleszentenwerte.

Diese Werte wurden für beide Geschlechter gefunden; die obere Grenze, etwas unter diesen, sollte für Frauen, die untere Grenze, etwas über diesen, für Männer verwendet werden. Erwähnenswert scheint aber auch, daß einige Untersucher, die die Bestimmung ebenfalls unter den bereits erwähnten Bedin-

gungen durchführten (Prockop u. Udenfriend, 1960), bei einigen Probanden zu höheren (Brunish u. Sørensen, 1965) oder niedrigeren (Wortsmann et al., 1966) Werten gelangten. Solche Unterschiede mögen der Aufnahme von Gelatine, Fehlern in der Urinsammlung, oder der Einbeziehung von Patienten mit metabolischen Abnormalitäten zuzuschreiben sein.

Wegen der Schwierigkeit Urinproben auf exakte Weise zu sammeln, haben einige Autoren die Hydroxyprolinwerte pro Milligramm Kreatinin angegeben (Crabbé u. Jssellbacher, 1965; Allison et al., 1966). Diese Korrektur verringert zwar die Streuung der Werte, die sich aus Unterschieden hinsichtlich Körpergröße und Geschlecht ergeben, andererseits werden zwei chemische Methoden benötigt, aber offensichtlich sind die Ergebnisse unter Bedingungen, die die Kreatininausscheidung beeinträchtigen, nicht verwertbar. Das Verhältnis für gesunde Erwachsene betrug etwa zwischen 0,010 und 0,030 (Crabbé u. Jssellbacher, 1965) oder 0,019 und 0,036 (Allison et al., 1966).

2.4.2 Kinder

Die Normalwerte für Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei Kindern unter einer Gelatine-freien Diät, korrigiert auf die Körperoberfläche von drei Laboratorien, die die gleiche Bestimmungsmethode (Prockop u. Udenfriend, 1960) oder Modifikationen davon benutzten, sind in Tabelle IV wiedergegeben.

Die Werte sind im Alter zwischen zwei und zehn Jahren relativ konstant, aber man findet dann im

Autoren	Alter (in Jahren)	Zahl der Fälle	Hydroxyprolin (mg/24h/m ²)
Jasin et al. (1962)	0 - 12 Mon.	9	53 - 141
	1 - 10	23	43 - 85
	11 - 14	12	55 - 112
Kivirikko u.	0 - 12 Mon.	24	40 - 191
Laitinen (1965a)	1	7	40 - 121
	2 - 10	36	34 - 93
	11 - 14	25	40 - 113
Job et al. (1966)	0 - 6 Mon.	16	90 - 200
	7 - 11 Mon.	7	57 - 104
	1 - 9	17	40 - 82
	10 - 14	16	36 - 98

Tab. 4

Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei gesunden Kindern unter Gelatine-freier Diät, korrigiert auf die Körperoberfläche (n. Kivirikko, 1970).

Alter über zehn Jahren höhere Mittelwerte und erhöhte Grenzwerte, die wahrscheinlich durch rasche Wachstumsraten in diesen Altersgruppen bedingt sind (Pappas et al., 1971; Graf u. Vest, 1971). ZORAB et al. (1970) zeigten bei 122 Jungen, im Alter von 11-17 Jahren, eine direkte Abhängigkeit der Hydroxyprolinausscheidung im Urin von der Wachstumsgeschwindigkeit. Durch andere Laboratorien veröffentlichte Werte, die das gleiche Bestimmungsverfahren unter Gelatine-freier Diät verwendeten, stimmen gut

mit den in Tabelle IV gezeigten Werten überein (Nakagawa et al., 1967; M. Smith et al., 1968), während andere Werte von Kindern unter Normaldiät beträchtlich höher liegen (Jones et al., 1964a; Yamamoto u. Matsuda, 1968). Mehrere neuere Studien haben sich mit der Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei Kindern während der ersten fünf Lebenswochen befaßt, bei denen ein hoher Anteil des gesamten ausgeschiedenen Hydroxyprolins in Form der freien Aminosäure vorliegt. Die Interpretation dieser Veränderungen ist deshalb komplizierter als in anderen Altersgruppen, jedoch können Veränderungen in der Ausscheidung des peptidgebundenen Hydroxyprolins mit denjenigen anderer Altersgruppen verglichen werden (L. Klein u. Tereee, 1966; Morrow et al., 1966; 1967; Younoszai et al., 1969). Die Werte für peptidgebundenen Hydroxyprolin (L. Klein u. Tereee, 1966; Younoszai et al., 1969) und Gesamt-Hydroxyprolin (Allison et al., 1966; L. Klein u. Tereee, 1966; Younoszai et al., 1967) sind unmittelbar nach der Geburt relativ niedrig, während in den folgenden fünf Lebensmonaten eine konstante Steigerung stattfindet. Ähnliche Veränderungen wurden ebenfalls bei Frühgeburten festgestellt (R. Smith, 1968; Younoszai et al., 1968). Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß der Kollagenstoffwechsel bei der Geburt herabgesetzt ist, und daß diese Herabsetzung durch eine Phase raschen Wachstums und Kollagenumsatzes abgelöst wird. Da, wie bereits erwähnt, ein großer Teil des Gesamt-Hydroxyprolins während der ersten fünf Monate als freie Aminosäure ausgeschieden wird, sollte freies und peptidgebundenen Hydroxyprolin bei Kindern getrennt untersucht werden. Wegen der raschen Veränderungen der Hydroxyprolinwerte in den ersten fünf Lebensmonaten

ist es ebenfalls ratsam, für diese jungen Altersgruppen gesonderte Normalwerte zu verwenden (Allison et al., 1966; L. Klein and Terec, 1966; Younoszai et al., 1967).

Wenn die Normalwerte in Milligramm Kreatinin ausgedrückt werden, wird ein Spitzenwert zwischen dem ersten und dem fünften Monat gefunden. Die Werte nehmen vom sechsten Monat bis etwa zum fünften Lebensjahr kontinuierlich ab und bleiben dann relativ konstant (Allison et al., 1966; Crowne et al., 1969).

3 Pathologische Bedingungen

3.1 Krankheiten mit veränderter Gesamtausscheidung von Hydroxyprolin

Wie bereits einleitend aufgezeigt (s.S. 16), können sehr unterschiedliche Faktoren den Stoffwechsel des Kollagens und als Folge davon die Hydroxyprolinausscheidung im Urin beeinflussen. Veränderungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin findet man vor allem bei solchen Krankheiten, bei denen primär oder sekundär eine systemische Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels vorliegt, wie z.B. bei endokrinen Störungen oder unter Bedingungen, die mit einer relativ starken Beteiligung des Knochenkollagens einhergehen, während demgegenüber kleine, lokal begrenzte Veränderungen des Kollagenstoffwechsels im Bindegewebe gewöhnlich keine deutliche Änderung in der Hydroxyprolinausscheidung bewirken. Trotz dieser Einschränkungen hat sich die Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung unter bestimmten klinischen Bedingungen von beträchtlichem Wert erwiesen. Tabelle V zeigt eine Reihe von Krankheiten, die mit veränderter Hydroxyprolinausscheidung einhergehen, und auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

3.1.1 Hyperthyreose und Hypothyreose

Die Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin ist bei Patienten mit Hyperthyreose gesteigert (Benoit et al., 1963; Kivirikko et al., 1964b, 1965b; Kocher et al., 1965; Rubegni et al., 1965; Sjoerdsma et al., 1965; Banno et al., 1966; Faglia et al., 1966a;

Krankheiten	Kennzahl* für das Vorherrschen abnormer Werte	
1. Hyper- und Hypothyreose	5 4	(bei Kindern 4) (bei Kindern 5)
2. Akromegalie und Zwergwuchs	5 5	(in aktiven Fällen)
3. Hyperparathyreoidismus	4	
4. Knochen Krankheiten		
Morbus Paget	5	(in aktiven Fällen)
Neoplastische Erkrankungen des Knochens	4-5	
Rachitis und Osteomalazie	4	
Übrige	0-5	(von der Krankheit abhängig)
5. Marfan Syndrom	2-3	
6. kollagenosen	0-2	(in aktiven, progressiven Stadien 2)
7. Hautkrankheiten	0-1	(bei den meisten 0)
8. Verbrennungen	0-5	(in ernstesten Fällen 5)
9. Glucocorticoid Verordnung	0-4	(bei Erwachsenen 0; bei Kindern unter hohen Dosen 4)
10. Bedingungen mit veränderten Hormonspiegeln und übrige		(siehe Text)

Tab. 5

Bedingungen mit veränderter Gesamtausscheidung im Urin (n. Kivirikko, 1970).

* Eine 5 zeigt abnorme Werte in 80-100%, eine 4 in 60-80% der Fälle, usw. an.

Lejeune et al., 1966; Zaprudskaya and Ostashevskaya, 1966; Uitto et al., 1968; Zatonska and Widomska-Czekajska, 1968; Langness u. Eickenbusch, 1969; Ruiz-Torres, 1969). Umgekehrt ist die Ausscheidung von Hydroxyprolin bei Personen mit Hypothyreose (Kivirikko et al., 1965b; Sjoerdsma et al., 1965; Faglia et al., 1966a; Zaprudskaya and Ostashevskaya, 1966; Uitto et al., 1968; Zatonska and Widomska-Czekajska, 1968; Langness u. Eickenbusch, 1969; Ruiz-Torres, 1969) vermindert. Bei Patienten sowohl mit Hyper- als auch mit Hypothyreose wurde eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und dem proteingebundenen Jod im Serum gefunden (Kivirikko et al., 1965b; Langness u. Eickenbusch, 1969; Ruiz-Torres, 1969). Eine umfassende Untersuchung, in der die Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei über 250 Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen bestimmt wurden, läßt erkennen, daß die Zahl abnormer Werte, speziell in Fällen von Hyperthyreose bei erwachsenen Patienten, und Hypothyreose bei Kindern (Uitto et al., 1968), relativ hoch ist. Bei 18-65 Jahre alten Patienten zeigten die Ergebnisse der Hydroxyprolinbestimmungen abnorme Werte in über 96% der Fälle mit Hyperthyreose, aber nur in etwa 70% der Fälle mit Hypothyreose. Tatsächlich schloß die Gruppe der Hypothyreose-Patienten aber mehrere Fälle mit leichter Verlaufsform ein, und die Zahl der erniedrigten Werte für proteingebundenes Jod war nicht viel höher als die für Hydroxyprolin. Andererseits lagen die Hydroxyprolinwerte bei Kindern, die normalerweise mehr Hydroxyprolin ausscheiden als Erwachsene unter dem unteren Limit der Normalwerte bei allen 23 untersuchten hypothyreotischen Patienten, waren jedoch bei nur 10 von 13 hyperthyreotischen Kindern erhöht. Die Werte für Hydroxyprolin wurden auch in großen Gruppen

euthyreoter Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenstörungen, oder mit erhöhten Werten für proteingebundenes Jod im Serum ohne Hyperthyreose bestimmt, und sie wurden im wesentlichen bei allen diesen Fällen normal gefunden (Uitto et al., 1968). Mehrere Autoren berichten über eine rasche Normalisierung der Hydroxyprolinwerte bei Patienten mit Hyper- oder Hypothyreose nach Einsetzen einer wirksamen Therapie (Jasin et al., 1962; Chiumello and Guerico, 1965; Kivirikko et al., 1965b; Faglia et al., 1966a; Lejeune et al., 1966; Zaprudskaya and Ostashevskaya, 1966; Van Gemund et al., 1968; Ruiz-Torres, 1969).

Angesichts der obigen Erkenntnisse wurde vermutet, daß die Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin eine nützliche Ergänzung bereits vorhandener Labortests für Diagnose und Therapiekontrolle von Schilddrüsenfunktionsstörungen sind (Kivirikko et al., 1965b; Uitto et al., 1968; Ruiz-Torres, 1969; Langness u. Eickenbusch, 1969). Obwohl bereits zahlreiche andere Untersuchungsmethoden für diesen Zweck verfügbar sind, ist ihre Zuverlässigkeit für die exakte klinische Diagnose nicht immer ausreichend. Besonders für die Bestimmung der peripheren Wirkungen der Schilddrüsenhormone werden zusätzliche Methoden benötigt (Lamberg, 1967). Die Bestimmung des Hydroxyprolins im Urin wird durch Jodverunreinigung nicht beeinflusst, die die Bestimmung von proteingebundenem Jod im Serum weitgehend stört, und die hierbei vorhandenen Fehlerquellen unterscheiden sich von denjenigen anderer Schilddrüsenfunktionsprüfungen. Andererseits sind die Veränderungen in der Hydroxyprolinausscheidung nicht spezifisch für Schilddrüsenerkrankungen (s.Tab. VI). Jedoch scheint der

Mangel an Spezifität die Nützlichkeit der Hydroxyprolinbestimmung im Urin als Schilddrüsenfunktions-test nicht ernsthaft zu beeinflussen, da andere klinische Symptome selten mit Schilddrüsenerkrankungen verwechselt werden können. Als positiv ist noch zu vermerken, daß selbst Proben von Spontanurin, bezogen auf die Kreatininausscheidung, also kein 24 h Urin, in der Lage sind, die Diagnose einer Hyperthyreose zu erhärten (Goldie and Pennock, 1971).

Experimentelle Untersuchungen bei Ratten haben gezeigt, daß der Gehalt an löslichem Kollagen in den Geweben sowohl bei Hypothyreose (Kivirikko et al., 1964a) als auch bei Hyperthyreose (Kivirikko et al., 1963) abnimmt. Isotopenstudien bei experimenteller Hypothyreose zeigten weiter, daß die verminderte Hydroxyprolinausscheidung von einer verminderten Kollagensyntheserate (s_1 und möglicherweise s_2 in Abb.3), und von einer verminderten Abbaurate von löslichem und unlöslichem Kollagen (d_1 , d_2 und d_3) herrührt (Kivirikko et al., 1967a). Bei Hyperthyreose wird die gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung beim Menschen (Phelps et al., 1967) durch einen gesteigerten Abbau von löslichem und unlöslichem Kollagen verursacht, während die Kollagensyntheserate nicht erhöht, sondern eher vermindert scheint.

3.1.2 Akromegalie und Zwergwuchs

Die meisten Patienten mit aktiver Akromegalie scheiden vermehrt Hydroxyprolin im Urin aus, während Patienten mit inaktiver Akromegalie gewöhnlich normale oder nur gering erhöhte Hydroxyprolinwerte auf-

weisen (Jasin et al., 1962; Benoit et al., 1963; Dull and Henneman, 1963; Lee and Lloyd, 1964; Kocher et al., 1965; Laitinen et al., 1966a; Hioco et al., 1967; Recchia et al., 1967; Prockop and Kivirikko, 1968; Zatonska and Widomska-Czekajska, 1968). Aus diesem Grund wurde von mehreren der oben angeführten Autoren vermutet, daß die Hydroxyprolinbestimmung im Urin zur Aktivitätsdiagnostik dieser Krankheit Verwendung finden kann.

Obwohl die Hydroxyprolinausscheidung bei Akromegalie erhöht ist, werden bei Erwachsenen mit Hypopituitarismus im allgemeinen keine erniedrigten Hydroxyprolinwerte im Urin gefunden (Benoit et al., 1963; Dull and Henneman, 1963). Dagegen weisen die meisten Kinder mit hypophysärem Minderwuchs (Jasin et al., 1962; Chiumello and Guerico, 1965; Kivirikko and Laitinen, 1965a; Faglia et al., 1966b; Job et al., 1966; Nakagawa et al., 1967) eine erniedrigte Ausscheidung auf. Die verminderte Hydroxyprolinausscheidung ist allerdings nicht spezifisch für diese Art von Wachstumsstörung und findet sich bei Zwergwuchs jeglicher Art, sei er nun genetisch, hormonell oder Umwelt bedingt (siehe obige Autoren; dazu Matiassevici and Gershberg, 1966; Ward et al., 1966; M. Smith et al., 1968). Aus diesem Grund ist es einleuchtend, daß sich die Bestimmung des Hydroxyprolins im Urin sowohl für die Abschätzung der Wachstumsrate wie auch für die Therapiekontrolle bewährt hat, wobei auch der für die übliche Bestimmung des absoluten Wachstums notwendige Zeitaufwand wesentlich reduziert werden kann. Mehrere Autoren haben über ein rasches Ansteigen der Hydroxyprolinwerte im Urin bei Kindern, die auf Therapie mit Wachstumshormonen ansprachen, berichtet, und solche

Befunde dürften eines der frühesten Anzeichen für eine wirksame Therapie sein (Jasin et al., 1962; Chiumello and Guerico, 1965; Chiumello et al., 1965; Faglia et al., 1966b; Job et al., 1966; Matiasovic and Gershberg, 1966; Mühlbach et al., 1966; Ward et al., 1966; M. Smith et al., 1968; Van Gemund et al., 1968).

3.1.3 Hyperparathyreoidismus

Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus ist gesteigert (L. Klein et al., 1962a; Dull and Henneman, 1963; Faglia and Norbiato, 1965b; Flanagan and Nichols, 1965; Kocher et al., 1965; Dubovsky et al., 1966a; Horwith et al., 1966; N.G. Johnston et al., 1966; Laitinen et al., 1966a; Hioco et al., 1967; R. Smith, 1967; Hartmann, 1968; Kalima et al., 1968). Die Werte dieser Patienten lagen in über 70% der Fälle eindeutig über der oberen Normgrenze, und bei den übrigen im oberen Normbereich. Einige wenige Patienten wiesen jedoch normale Hydroxyprolinwerte im Urin auf. Außerdem zeigte sich bei ihnen im Röntgenbild eine normale Knochenstruktur. Die Tatsache, daß das beim Hyperparathyreoidismus vermehrt ausgeschiedene Hydroxyprolin dem Knochenkollagen entstammt, führte zu der Annahme, daß die Bestimmung des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins dazu dienen könnte, das Ausmaß des Knochenbefalls zu bestimmen. Einige Untersuchungen zeigten eine deutliche Korrelation zwischen Hydroxyprolin im Urin und der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum bei Hyperparathyreoidismus (R. Smith, 1967). Mehrere Arbeiten weisen sogar darauf hin, daß die Hydroxyprolinausscheidung im

Urin einen empfindlicheren Indikator des Knochenbefalls darstellt als die alkalische Phosphatase im Serum und die Röntgenuntersuchungen des Knochens (Horwith et al., 1966; N.G. Johnston et al., 1966; Hartmann, 1968; Kalima et al., 1968). Nach operativer Entfernung von Nebenschilddrüsenadenomen wurde als direkte Reaktion des Knochenstoffwechsels auf die Beseitigung der Übermengen an Nebenschilddrüsenhormon innerhalb von fünf Tagen eine Normalisierung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin beobachtet (L. Klein et al., 1964; Bonadonna et al., 1965; N.G. Johnston et al., 1966; Laitinen et al., 1966a; Ney et al., 1966; Kalima et al., 1968; R. Smith, 1969). Damit scheint der Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin für die Beurteilung der operativen Behandlung von Nebenschilddrüsenerkrankungen eine Bedeutung zuzukommen.

Das nach Gabe von Parathormon vermehrt im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin, wie es beim Menschen und in Tierversuchen nachgewiesen wurde, entstammt wahrscheinlich nur dem Knochenkollagen. Die Rate der Knochenkollagenbildung ist nach Gabe einer einzigen hohen Dosis von Nebenschilddrüsenhormon vermindert (Flanagan and Nichols, 1964), aber gesteigert nach Gabe über längere Zeit (Laitinen, 1967). Die Verabreichung von Parathormon direkt in die Nierenarterie hatte keinen unmittelbaren Effekt auf die Ausscheidung von peptidgebundenem Hydroxyprolin (Avioli et al., 1966), sodaß also renale Wirkungen nicht zur gesteigerten Ausscheidung von peptidgebundenem Hydroxyprolin bei Hyperparathyreoidismus beitragen. Andererseits war jedoch die Ausscheidung von freiem Hydroxyprolin unter diesen Bedingungen gesteigert, was zumindest teilweise auf eine Veränderung in der renalen Rückresorption des freien Hydroxyprolins zurückzuführen ist (Kivirikko, 1970).

3.1.4 Knochenkrankheiten

Da sich fast die Hälfte des gesamten Körperkollagens im Knochen befindet (D.A.Smith and Nordin, 1964; L.Klein et al., 1966), überrascht es nicht, daß man bei verschiedenen Knochenaffektionen Veränderungen in der Hydroxyprolinausscheidung im Urin vorfindet. In einer großen Zahl neuerer Arbeiten hat man sich mit der Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei verschiedenen Knochenkrankheiten befaßt, und es wurde über Hydroxyprolinwerte bei mehr als tausend Patienten berichtet.

3.1.4.1 Morbus Paget

Die Hydroxyprolinwerte lagen bei über 90% der Patienten mit Morbus Paget über der oberen Normgrenze (Dull and Henneman, 1963; Lee and Lloyd, 1964; Crabbé and Isselbacher, 1965; Faglia and Norbiato, 1965b; Goidanich et al., 1965; Kocher et al., 1965; Mühlbach, 1966a; Galmiche and Levy, 1967; Hioco et al., 1967; Krane et al., 1967; Raab and Czitober, 1967; Courvoisier and Zender, 1972). In vielen Fällen ist die Ausscheidung sogar beträchtlich erhöht. So fand man bei mehreren Patienten eine Ausscheidung von über 500 mg Hydroxyprolin / 24 h Urin, d.h. mehr als das 20-fache der Norm. Die höchsten beobachteten Werte betrugen bis zu 980 mg / 24 h Urin. Eine deutliche Beziehung zwischen den Hydroxyprolinwerten im Urin und dem Ausmaß der Knochenbeteiligung oder der Aktivität des Morbus Paget wurde in mehreren Untersuchungen nachgewiesen. Die Messung der Hydroxyprolinausscheidung scheint somit ein empfindlicher Indikator für die Beurteilung der Aktivität und der Progredienz dieser Krankheit zu sein. Nur etwa 10%

des Hydroxyprolins, das während des normalen Kollagenabbaus entsteht, wird im Urin ausgeschieden, und möglicherweise gelten ähnliche Beziehungen für Patienten mit Morbus Paget. Wenn diese Annahme stimmt, kann aus den angegebenen Hydroxyprolinwerten (s.o.) geschlossen werden, daß bei einigen Patienten täglich fast 1 g Hydroxyprolin ausgeschieden wird, was etwa dem Abbau von 7 g Kollagen entspricht. Die Gesamtkollagenmenge im menschlichen Körper kann auf etwa 3-4 kg geschätzt werden, und etwa die Hälfte befindet sich in den Knochen. Vergleicht man diese Werte mit der täglich abgebauten Kollagenmenge so scheint es, als ob manche Patienten mit Morbus Paget in einem Monat mehr Kollagen abbauen, als in ihrem Skelett vorhanden ist. Da ein beträchtlicher Teil des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins vom Abbau frisch synthetisierten Kollagens her stammt, erlauben die Werte unter diesen Bedingungen keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Halbwertszeit für das Knochenkollagen. Sie geben aber doch einen gewissen Eindruck von der ausgeprägten Steigerung der Kollagenumsatzrate bei Patienten mit Morbus Paget. Es ist anzunehmen, daß die Kollagensyntheserate deutlich gesteigert ist, um mit dem enormen Abbau Schritt halten zu können (Kivirikko, 1970).

3.1.4.2 Neoplastische Knochenerkrankungen

Etwa 80% der Patienten mit malignen neoplastischen Krankheiten mit primärer oder sekundärer Knochenbeteiligung, einschließlich multiplem Myelom und myelotischer Leukämie, scheiden vermehrt Hydroxyprolin aus (Rubegni et al., 1962a; L.Klein et al.

1964; Lee and Lloyd, 1964; Flatt et al., 1964; Gennari et al., 1965; Kocher et al., 1965; Bonadonna et al., 1966; Gruson et al., 1966; Hosley and Taft, 1965; Immergut et al., 1966; Laitinen et al., 1966a; Mühlbach, 1966b; Wortsman et al., 1966; Borel et al., 1967; Czitober and Raab, 1967; Hioco et al., 1967; Nakagawa et al., 1967; Raab and Schwägerl, 1967; Ditzel et al., 1968b; Mirejovská et al., 1968; Courvoisier and Zender, 1972). Weiterhin wird auch über einige gutartige Knochentumoren, die ebenfalls mit hohen Hydroxyprolinwerten einhergehen, berichtet (Milazzo, 1966; Nakagawa et al., 1967). In mehreren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die Messung der Hydroxyprolinwerte im Urin empfindlichere Hinweise für eine Knochenbeteiligung bei bösartigen Neoplasmen ergeben als die Bestimmung der alkalischen Phosphatase oder des Calciums im Serum. So fand man bei verschiedenen Patienten erhöhte Hydroxyprolinwerte und Hypercalcämie, die auf eine Knochenbeteiligung hindeuteten, obwohl sich keine Knochenmetastasen im Röntgenbild feststellen ließen (Bonadonna et al., 1966; Mirejovská et al., 1968; Schwägerl, 1968). Lebermetastasen, die ein Ansteigen der alkalischen Phosphatase im Serum verursachen, wirken sich nicht auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin aus (Hosley and Taft, 1965). Bei wirksamer Behandlung unterschiedlicher Neoplasmen mit Hormonen oder verschiedenen Cytostatika, oder bei Amputation in Fällen von primären Knochentumoren, findet man abnehmende Hydroxyprolinwerte, und umgekehrt steigende, wenn das Neoplasma zu wachsen beginnt (Gruson et al., 1966; Nakagawa et al., 1967; Parsons et al., 1967; Katz and Kappas, 1968). Diese Ergebnisse zeigen, daß die Hydroxyprolinuntersuchung im Urin eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Entdeckung eines

möglichen Knochenprozesses bei malignen Tumoren, wie auch für Aussagen über Progredienz oder Regression der Krankheit zukommen kann.

3.1.4.3 Rachitis und Osteomalazie

Die meisten Patienten mit Rachitis (L.Klein and Curtiss, 1963; Christiaens et al., 1965; Kivirikko and Laitinen, 1965a; Gilly and Filliat, 1967) und Osteomalazie verschiedener Ätiologie (Dubovsky' et al., 1966b; Forconi et al., 1966; Anderson et al., 1967; Hioco et al., 1967; R.Smith and Dick, 1968b,c) scheiden gesteigerte Hydroxyprolinmengen aus. Behandlung mit Vitamin D bewirkt ein rasches, weiteres Steigen der Urin-Hydroxyprolinwerte bei Patienten mit Osteomalazie, nicht jedoch bei gesunden Personen (Rubegni et al., 1966; Anderson et al., 1967, Hioco et al., 1967; R.Smith and Dick, 1968a,b). Dieses Ansteigen, das Rückschlüsse auf die Osteoblasten-tätigkeit erlaubt, ist die bedeutsamste und früheste Veränderung, die nach Behandlung festgestellt wurde, und steht in keiner Beziehung zum Verhalten der alkalischen Phosphatase im Serum (R.Smith and Dick, 1968b). In ähnlicher Weise wurden Steigerungen bei Patienten mit Vitamin D resistenter Osteomalazie nach Gabe von Phosphat beobachtet (Nagant de Deuxchaisnes and Krane, 1965; R.Smith and Dick, 1968c). Bis jetzt liegen noch nicht genügend experimentelle Daten vor, um diese Ergebnisse eindeutig zu interpretieren.

3.1.4.4 Andere Knochenkrankheiten

Verschiedene andere Krankheiten, die sich im Knochen abspielen, gehen mit einer gesteigerten Hy-

droxyprolinausscheidung im Urin einher, wie z.B. fibröse Dysplasie (Crabbé and Jsselbacher, 1965; De Vita, 1965; Goidanich et al., 1965), ausgedehnte Frakturen (Rubegni et al., 1962c; Crabbé and Jsselbacher, 1965; Takahashi and Matsuo, 1966; L.Klein, 1967) und einige einschmelzende, entzündliche Knochenprozesse, wie tuberkulöse Spondylitis oder akute Osteomyelitis (Raab and Schwägerl, 1967; Schwägerl, 1968). Bei aseptischen Knochennekrosen sind dagegen erhöhte Hydroxyprolinwerte nicht nachweisbar (Hirthe and Lindenhayn, 1966). Bei der Osteoporose wird sowohl über eine normale (Crabbé and Jsselbacher, 1965; Moskowitz et al., 1965; Faglia and Norbiato, 1966a; Kocher et al., 1965; Dubovsky et al., 1966a; Hioco et al., 1967), wie auch über eine mäßig gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung im Urin berichtet (Lenzi et al., 1963; D.A.Smith and Nordin, 1964; Borel et al., 1967; Hioco et al., 1967; Courvoisier and Zender, 1972). Relativ hohe Werte finden sich bei von Paraplegie herrührender Osteoporose (L.Klein et al., 1966). Nach SMITH and NORDIN (1964), sowie GRUSON et al. (1967) soll eine signifikant negative Beziehung zwischen dem im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolin und der Calcium-Bilanz, sowie nach GRUSON et al. (1967) eine signifikant positive Beziehung zwischen dem im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolin und dem Ausmaß von Knochenwachstum oder Knochenresorption bestehen.

Gegensätzliche Befunde bezüglich der Hydroxyprolinausscheidung im Urin liegen bei Osteogenesis imperfecta vor. Mehrere Autoren fanden niedrige Werte oder solche an der unteren Grenze der Norm (Mitoma et al., 1959; Christiaens et al., 1965; Mühlbach, 1966b; Nakagawa et al., 1967), während

andere Autoren über erhöhte Werte berichten (Langneß and Behnke, 1966). Diese Diskrepanz mag auf die unterschiedlich hohe Zahl der Fälle mit Frakturen bei diesen Patienten zurückzuführen sein, und es scheint möglich, daß die Werte nach frischen Frakturen stiegen, aber während Perioden ohne Frakturen fielen (Mühlbach et al., 1968).

3.1.5 Marfan Syndrom

Das Marfan Syndrom ist eine Erbkrankheit, die das Bindegewebe in einer Reihe von Organen in Mitleidenschaft zieht (McKusick, 1966). Über die Hälfte der Patienten mit dieser Krankheit scheiden erhöhte Mengen Hydroxyprolin im Urin aus (Sjoerdsma et al., 1958; Prockop and Sjoerdsma, 1961; Meilman et al., 1963; Jones et al., 1964b; Ravenni et al., 1965; Laitinen et al., 1966a; Nakagawa et al., 1967; Livanainen et al., 1968; Jones et al., 1969; Courvoisier and Zender, 1972). Hohe Ausscheidungswerte unterstützten die Diagnose dieser Krankheit, andererseits schließen Normalwerte dieses Syndrom nicht aus. Es wurde häufig angenommen, daß die biochemischen Veränderungen beim Marfan Syndrom denjenigen des experimentellen Lathyrismus vergleichbar sind, bei dem die Umwandlung von löslichem Kollagen in die unlösliche Form beeinträchtigt ist (McKusick, 1966). Ein hohes Verhältnis von löslichem zu unlöslichem Kollagen wurde in Fibroblasten-kulturen der Haut von Patienten mit Marfan Syndrom gefunden. Diese Beobachtung stimmt mit den obigen Vermutungen überein (Macek et al., 1966). Überdies ist der Gehalt an löslichem Kollagen in der Haut von Patienten mit Marfan Syndrom

deutlich erhöht (Laitinen et al., 1968). Jedoch ließen in vitro Inkubationsversuche mit C-14-Prolin vermuten, daß die wesentlichste Veränderung im Kollagenstoffwechsel beim Marfan Syndrom eine stark erhöhte Kollagensyntheserate (Laitinen et al., 1968) ist, woraus letztlich die gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung resultiert.

3.1.6 Kollagenosen

Die Bezeichnung "Kollagenosen" (Klemperer et al., 1942) basiert auf der Beobachtung, daß eine Zahl von Krankheiten weitgehend unbekannter Ätiologie, ein gemeinsames pathologisches Merkmal, die fibrinoide Verquellung, aufweisen, d.h. eine Schwellung und Auflösung der fibrillären Bestandteile des Bindegewebes, und eine gesteigerte Tendenz, sich mit sauren Farbstoffen anfärben zu lassen (Laitinen et al., 1969). Zu den Kollagenosen zählt man den Lupus erythematoses disseminatus, die Sklerodermie, die Dermatomyositis, das rheumatische Fieber, die primär chronische Polyarthrit, die periarteriitis nodosa, die Thrombangitis obliterans, die Serumkrankheit und die thrombotische thrombozytopenische Purpura (Emmrich, 1961; Reich, 1966). Bei diesen Krankheiten, eine Ausnahme bildet lediglich die primär chronische Polyarthrit, weisen die Mehrzahl der Patienten eine normale Hydroxyprolinausscheidung im Urin auf (Ziff et al., 1956; Kivirikko and Laitinen, 1965a; Kortling and Holzmann, 1965; Q.T. Smith et al., 1965; Laitinen et al., 1966a; Trnavský et al., 1966; Trnavský, 1968). Verschiedentlich wird aber auch über erhöhte Werte berichtet, so z.B. bei der Skleroder-

mie (Rodnan and Cammarata, 1963; Faglia and Norbiato, 1966a; Kortling and Holzmänn, 1965; Nellas et al., 1965; Laitinen et al., 1966b; Lejeune et al., 1966), bei der Dermatomyositis (Kibrick et al., 1964; Q.T.Smith et al., 1965; Laitinen et al., 1966b), bei generalisiertem Lupus erythematoses (Laitinen et al., 1966b), bei Periarteriitis nodosa (Q.T.Smith et al., 1965) und bei akutem rheumatischem Fieber (Pil'v, 1964; Laitinen et al., 1966a). Eine solche Steigerung soll vor allem in den akuten Stadien dieser Krankheit auftreten und damit eine Aussage über die Aktivität des Krankheitsverlaufes erlauben (Lejeune et al., 1966; Emmrich, 1970). Bei der primär chronischen Polyarthritiden sind bereits in der Initialphase, in der noch keine klinisch erkennbaren Gelenkveränderungen vorliegen, die Hydroxyprolinwerte in 73% der Fälle deutlich erhöht. Offenbar besteht hier eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und der Aktivität des Entzündungsgeschehens. Dabei hat sich gezeigt, daß bei Vorliegen klinischer Verdachtsmomente die Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin früher und sicherer auf eine entzündliche Veränderung im Bindegewebe hinweisen kann als andere Entzündungsindikatoren wie z.B. die Blutsenkungsgeschwindigkeit, sowie die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, der Leukozyten und der Albumine. Diese Parameter erbringen offenbar erst in späteren mehr chronischen Stadien der Erkrankung häufiger positive Untersuchungsergebnisse (Hartmann et al., 1969) (siehe Tab. VI). Andererseits läßt sich der Erfolg nach einer antiphlogistischen Therapie durch eine Senkung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin objektivieren (Emmrich, 1970).

Im übrigen läßt sich auch der Erfolg einer bei Sklerodermiekranken durchgeführten Gestagentherapie mittels der Hydroxyprolinbestimmung kontrollieren, da es unter der Einwirkung von Gestagenen zu einem gesteigerten Abbau des bei der Sklerodermie vermehrt vorliegenden NLK und damit zu einer erhöhten Hydroxyprolinausscheidung im Urin kommt (Holzmann et al., 1965).

Röntgenstrukturuntersuchungen, Aminosäureanalysen (Fleischmayer, 1964) und elektronenmikroskopische Untersuchungen (Korting et al., 1964a) zeigten keine wesentlichen Veränderungen in der Kollagenstruktur bei diesen Krankheiten. Der Gesamtkollagengehalt der Haut ist normal (Fleischmayer, 1964; Laitinen et al., 1966b) oder nur leicht erniedrigt (Korting et al., 1964b; Neldner et al., 1966). Der Gehalt an NLK wurde jedoch an zahlreichen Patienten mit verschiedenen Kollagenkrankheiten erhöht (Korting et al., 1964b; Laitinen et al., 1966b, 1969) und der Gehalt an SLK erniedrigt gefunden (Harris and Sjoerdsma, 1966a,b; Laitinen et al., 1969). Isotopenuntersuchungen in vitro zeigten eine gesteigerte Einbaurate von C-14-Prolin in das Gesamtprotein (Keiser and Sjoerdsma, 1969) oder in das Kollagen der Haut (Gerlach, 1965; Laitinen et al., 1969) bei verschiedenen Patienten mit Kollagenosen. Die Aktivität der Protokollagen-Prolin-Hydroxylase wurde in der Haut einiger Sklerodermiepatienten leicht erhöht (Uitto et al., 1969; 1970) und die Aktivität der Kollagenasen wurde in der Synovialhaut (Evanson et al., 1968) und in der Synovialflüssigkeit (Harris and Krane, 1969) ebenfalls gesteigert gefunden. Obwohl über die Veränderungen des Kollagenstoffwechsels bei den verschiedenen

Klinische Stadieneinteilung:*		I	II	III	IV
Hydroxyprolinausscheidung in mg/Tag	über 60 mg/Tag	73%	70%	50%	0
normal: $25,0 \pm 6,3$ mg/Tag	unter 60 mg/Tag	27%	30%	50%	100%
Blutsenkungsgeschwindigkeit	erhöht	0%	49%	70%	-
normal: 8/16 mm	normal	100%	51%	30%	-
C-reaktives Protein	positiv	13%	52%	50%	-
	negativ	87%	48%	50%	-
Leukozyten/mm ³ Blut:	erhöht	7%	17%	25%	-
normal: 4000-9000 Zellen	normal	72%	75%	70%	-
pro mm ³ Blut	erniedrigt	21%	8%	5%	-
Albumine:	erniedrigt	20%	48%	75%	-
normal: $4,3 \pm 0,6$ g% (25)	normal	80%	52%	25%	-

Tab. VI

Aufstellung der Untersuchungsergebnisse der einzelnen Entzündungsindikatoren bei 100 Patienten mit einer PCP unterschiedlicher klinischer Stadien (nach Hartmann u.a. 1969).

* Stadieneinteilung der PCP nach STEINBROCKER et al., (1949), FAHNDRICH (1952), HITTMÄIR und GÜNTHER (1960).

Kollagenosen bisher nur relativ wenig bekannt ist, bieten die bisher erarbeiteten Befunde trotzdem eine Erklärung für die vor allem in den aktiven Krankheitsphasen gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung.

3.1.7 Verschiedene Hautkrankheiten

Die Hydroxyprolinwerte im Urin sind bei der Mehrzahl der Patienten mit Hautkrankheiten normal (Korting and Holzmann, 1965; Q.T.Smith et al., 1965). Obwohl ungefähr ein Drittel des gesamten Kollagens in der Haut vorhanden ist (L.Klein et al., 1966) kann man annehmen, daß bei den meisten Hautkrankheiten nur relativ kleine Mengen des gesamten Kollagens der Haut betroffen werden, was das Überwiegen normaler Hydroxyprolinwerte erklärt. Erhöhte Hydroxyprolinwerte finden sich lediglich bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit Hautkrankheiten wie z.B. ausgedehnte Neurodermatitis, Stauungsdermatitis, Ekzem und chronische Urtikaria (Rubegni et al., 1964b; Korting and Holzmann, 1965; Q.T.Smith et al., 1965). Ferner wurde über erhöhte Hydroxyprolinausscheidungen bei Psoriatikern (Brunish and Sørensen, 1965; Korting and Holzmann, 1965) berichtet, aber in einer neueren Arbeit mit etwa 150 Patienten ohne arthritische Komplikationen wiesen nur etwa 3% der Fälle erhöhte Werte auf (Uitto and Hannuksela, 1970). Es scheint daher, daß auf die Haut bezogene Krankheiten zwar eine Steigerung der Hydroxyprolinwerte hervorrufen können, diese Steigerung aber nicht regelmäßig auftritt und keine diagnostische Bedeutung besitzt.

3.1.8 Verbrennungen

Sehr hoch sind die bei Patienten mit Verbrennungen gefundenen Hydroxyprolinwerte (Klein et al., 1962b; Klein and Davis, 1964; Jackson and Elliot, 1969; Dolecek et al., 1968). Die höchsten Werte fanden sich hierbei zwei Wochen nach der Verbrennung. Die Werte zeigen eine enge Beziehung zum Umfang der Verbrennung (Klein and Davis, 1964) und lassen den Schluß zu, daß die Hydroxyprolinbestimmung im Urin einen Parameter darstellt, der es erlaubt, Ausmaß und Tiefe einer Verbrennung abzuschätzen (Klein et al., 1962b). Die Natur der Veränderungen im Kollagenstoffwechsel, die zu einer gesteigerten Hydroxyprolinausscheidung im Urin nach Verbrennungen führt, ist noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. KLEIN (1967) hat vermutet, daß die hohen Hydroxyprolinwerte am fünften Tag nach Verbrennung durch den Abbau des reifen hitzedenaturierten Hautkollagens, und im Rekonvaleszentenstadium durch den Abbau des während der Heilungsvorgänge vermehrt gebildeten NLK bedingt sind (s.hierzu auch Raab, 1966).

3.1.9 Glucocorticoide

Nach Gabe pharmakologischer Dosen von ACTH oder verschiedener Glucocorticoide (Ziff et al., 1956; Benoit et al., 1963; Kibrick et al., 1968b) wie auch beim Cushing-Syndrom wurden bei Erwachsenen keine Veränderungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin gefunden. Im Gegensatz dazu ließ sich bei Kindern, nach Gabe pharmakologischer Glucocorticoiddosen, eine deutliche Abnahme der Hydroxyprolinwerte im Urin feststellen (Matiasевич and Gershberg, 1966; Kibrick et al., 1968b; M.Smith et al., 1968).

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß Glucocorticoide die intrazelluläre Synthese des Kollagenmoleküls hemmen (Gerade and Jones, 1953; Porter, 1951). Im extrazellulären Raum wird dagegen der Übergang vom neutralsalzlöslichen in das unlösliche Kollagen, d.h. die Ausbildung der intra- und intermolekularen Quervernetzungen stark beschleunigt. Diese verstärkte Kollagenreifung bedingt eine Abnahme der neutralsalzlöslichen und eine Zunahme der unlöslichen Kollagenfraktionen des Bindegewebes (Suiko et al., 1959; Houck, 1962; Günther and Carsten, 1961; Kühn et al., 1962; Houck and Jakob, 1963; Kühn et al., 1964). Unterschiedliche Ergebnisse werden über die Wirkung der Glucocorticoide auf den Kollagenabbau berichtet. HOUCK und PATEL (1965) berichten über einen deutlichen Verlust unlöslichen Hautkollagens zwei Stunden nach Cortisol-Verordnung, während andere Untersucher keine oder nur geringfügige derartige Veränderungen nach mehrtägiger Cortison-Applikation beobachteten (Kivirikko et al., 1965a; W.T. Smith and Allison, 1965). Tatsächlich weisen die bisherigen Befunde darauf hin, daß Cortison oder Prednison eher hemmend als aktivierend auf den Kollagenabbau wirken (Smith, 1967; Kibrick et al., 1968b).

3.1.10 Andere Bedingungen, die mit Veränderung im Hormonspiegel einhergehen

Gabe von Thyreocalcitonin verringert sehr schnell den Gehalt an Hydroxyprolin im Urin beim Menschen (Bijvoet et al., 1968; Gennari et al., 1968). Dies gilt auch für Patienten mit zunächst erhöhten Hy-

droxyprolinwerten wie z.B. bei Morbus Paget oder Hyperthyreose (Bijvoet et al., 1968). Während der letzten Jahre wurde eine Anzahl Arbeiten, die die Wirkung von Thyreocalcitonin auf den Knochenstoffwechsel betreffen, veröffentlicht (Foster, 1968). Allgemein wird die Ansicht vertreten, daß der hauptsächliche biologische Effekt von Thyreocalcitonin in einer Hemmung der Knochenresorption besteht (C.C.Johnston and Deiss, 1966; Anast et al., 1967; Hirsch, 1967; Rasmussen and Tenenhouse, 1967; D.C.Klein and Talmage, 1968), aber eine mögliche zusätzliche Wirkung auf die Knochenbildung ist bisher noch nicht endgültig auszuschließen (Rasmussen et al., 1967; Foster, 1968; Baylink et al., 1969).

Die Anwendung von Östrogenen verringert sowohl bei Männern als auch bei Frauen rasch die Hydroxyprolinausscheidung, und dieser Effekt wird auch bei Patienten mit erhöhten Hydroxyprolinwerten bei Akromegalie, nach Gabe von Schilddrüsen- oder Parathormon oder bei Auftreten von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom gefunden (Katz and Kappas, 1968). Die verringerte Hydroxyprolinausscheidung nach Östrogen-Gaben hängt wahrscheinlich zum Teil vom verringerten Kollagenabbau ab, aber eine anabole Wirkung dieser Hormone kann ebenfalls zu diesem Effekt beitragen (Skosey and Kappas, 1967; Katz, 1968). Untersuchungen von WOESSNER (1969) an Ratten haben gleichfalls einen deutlich hemmenden Einfluß der Östrogene auf den Kollagenabbau während der Involutionsphase des Uterus gezeigt. Testosteron weist eine ähnliche Wirkung auf, trotzdem beeinflußt es die Hydroxyprolinausscheidung im Urin weniger stark als die Östrogene. Dies gilt sowohl für gesunde Personen, als auch für Patienten mit in die Knochen metastasierendem Brustkrebs (Katz and Kappas, 1968).

Bei diesem pathologischen Zustand hat sich die erhöhte Gesamt-Hydroxyprolinausscheidung im Urin und das Verhältnis Hydroxyprolin : Kreatinin zum Nachweis von Knochenmetastasen als wertvoll erwiesen (Cuschieri and Felgate, 1971), während andere Autoren bei Brust-, Lungen- und Prostatakarzinom, sowie bei anderen Malignomen und Myeloma multiplex diesen Aussagewert lediglich dem erhöhten Hydroxyprolin : Kreatinin Verhältnis zuschreiben (Guzzo et al., 1969).

Bei jungen Patienten mit ovariellern oder testikulärem Hypogonadismus, verbunden mit Turner oder Klinefelter Syndrom, wurden gesteigerte Hydroxyprolinwerte festgestellt (Benoit et al., 1963; Sjoerdsma et al., 1965; Laitinen et al., 1966a; Zatonska and Widomska-Czekajska, 1968). Diese erhöhten Werte werden teilweise dem Hypogonadismus, teilweise den hohen Gonadotropinspiegeln zugeschrieben, aber der Hauptgrund dürfte wohl in der verzögerten Reifung des Kollagens liegen (Benoit et al., 1963).

Geringe Steigerungen in der Hydroxyprolinausscheidung wurden bei einigen Frauen während des letzten Trimenon der Schwangerschaft und während der postpartalen Involution des Uterus gefunden (Bocci and Forconi, 1963; L.Klein, 1964). Die Gründe für die gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung gegen Ende der Schwangerschaft sind nicht bekannt, aber es ist anzunehmen, daß außer den durch die hormonelle Umstellung bedingten Wirkungen noch mehrere andere Faktoren, wie z.B. der Kollagenstoffwechsel in den fetalen Geweben, und vielleicht auch die Osteomalazie der schwangeren Frauen zu diesen Veränderungen beitragen (L.Klein, 1964).

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus sind die Hydroxyprolinwerte im Urin normal (Benoit et al., 1963; Bonadonna et al., 1965; Kivirikko and Laitinen, 1965a; Laitinen et al., 1966a; Recchia et al., 1967). Verschiedentlich werden aber auch bei Patienten mit juvenilem Diabetes (Recchia et al., 1967) leicht erhöhte und bei solchen mit schwerem Diabetes und diabetischer Retinopathie leicht verringerte Werte beobachtet (Bonadonna et al., 1965). In einer neueren Untersuchung an elf Patienten mit Diabetes mellitus berichtet RUIZ-TORRES (1969) sogar über eine signifikante Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin.

Untersuchungen der Hydroxyprolinwerte im Urin bei Patienten mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose zeigten folgende Ergebnisse. In der aktiven Phase der chronischen Hepatitis, die in Zirrhose übergeht, wurde ein deutlicher Anstieg der Hydroxyprolinausscheidung im Urin im Vergleich zu Normalpersonen festgestellt (Kratzsch, 1969; Kaznacheev et al., 1972). Bei Patienten mit portaler Leberzirrhose war der Hydroxyprolin Spiegel niedriger als bei Patienten mit postnekrotischer Leberzirrhose und progressiver Form der chronischen Hepatitis. Bei Patienten mit hohen Hydroxyprolinwerten im Urin wurde gleichzeitig eine gesteigerte Aktivität der Transaminasen, der alkalischen Plasmaphosphatase und ein Sinken des Pseudocholinesterasespiegel notiert, während pathohistologisch eine Steigerung der Aktivität der Kupffer'schen Sternzellen beobachtet wurde (Kaznacheev et al., 1972).

3.1.11 Sonstige Krankheiten

Eine gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung wird bei einigen erwachsenen Patienten mit Malabsorptions Syndrom (Crabbé and Isselbacher, 1965; Bronstein et al., 1966; Laitinen et al., 1966a; Anderson et al., 1967) oder tropischer Sprue (Satwekar and Radhakrishnan, 1964) gefunden. Die Patienten mit Malabsorptions Syndrom und erhöhten Hydroxyprolinwerten haben eine Osteomalazie unterschiedlichen Ausmaßes und die gesteigerte Hydroxyprolinausscheidung ist offensichtlich sekundärer Natur, abhängig von der sich bei diesem Syndrom ergebenden Osteomalazie oder einem sekundärem Hyperparathyreoidismus. Bei Kindern mit Malabsorptions Syndrom waren die Hydroxyprolinwerte im allgemeinen normal oder nur in wenigen Fällen, sicherlich aufgrund des retardierten Wachstums leicht verringert (Lisá et al., 1967; Kivirikko and Laitinen, 1965a).

Die Hydroxyprolinausscheidung ist bei Kindern mit ausgeprägter Mangelernährung (Picou et al., 1965; Whitehead, 1965, 1966, 1969; Anasuya and Rao, 1966a,b; Howells et al., 1967; Rutishauer and Whitehead, 1969) verringert. Messungen der Hydroxyprolinausscheidung wurden daher zur Prüfung des Ernährungszustandes von Kindern in Uganda und ähnlichen Gebieten angewandt (Whitehead, 1965, 1966, 1969). Die verringerten Hydroxyprolinwerte hängen möglicherweise vom allgemein reduzierten Stoffwechsel und dem verzögerten Wachstum solcher mangelernährten Kinder ab.

Mehrere Autoren haben sich mit der Hydroxyprolinausscheidung im Urin während totalen Fastens bei Obesitas befaßt. Eine dieser Arbeiten zeigte keine

oder nur eine sehr geringe Steigerung nach totalem Fasten über mehr als drei Wochen (R.Smith, 1968), während drei andere Arbeiten über nach zwei Wochen progressiv ansteigende Werte berichteten (Brown et al., 1968; Litvak et al., 1968; Bell, 1969).

Von Patienten mit Muskeldystrophie wurde eine verringerte Hydroxyprolinausscheidung im Urin berichtet (Kibrick et al., 1964b), aber spätere Untersuchungen ließen vermuten, daß die verwendeten Normalwerte zu hoch angesetzt waren, und die Ausscheidung bei diesem Zustand normal ist (Kivirikko and Laitinen, 1965a; Kibrick et al., 1968b).

Einige Patienten mit Sarkoidose wiesen erhöhte Hydroxyprolinwerte im Urin auf (Massaro et al., 1966), aber normale Ausscheidungswerte kommen häufiger vor (Sjoerdsma et al., 1965; Laitinen et al., 1966). Über eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung wurde ebenfalls bei Patienten mit Knotenlepra im Reaktionsstadium berichtet (Cherian et al., 1969), sie war jedoch unverändert in den übrigen Perioden dieser Krankheit (Sjoerdsma et al., 1965; Cherian et al., 1969).

Erhöhte Hydroxyprolinwerte findet man weiterhin unter solchen Bedingungen, die auf die Ausscheidung von freiem Hydroxyprolin einwirken, wie Hydroxyprolinämie, Prolinämie und dem Fanconi-Syndrom.

Eine signifikante Erniedrigung der Hydroxyprolinwerte weisen die Gruppen der abakteriellen Endokarditiden auf (Ruiz-Torres, 1969).

Die Hydroxyprolinwerte im Urin wurden bei verschiedensten Krankheiten wie Myokardinfarkt (Laitinen et al., 1966a; Rupniewska et al., 1968), Colitis ulcerosa (Q.T.Smith et al., 1965), Duodenalulcus, variköse Ulcera am Bein (Laitinen et al., 1966a), Arteriosklerose (Sjoerdsma et al., 1965; Laitinen et al., 1966a), Hypertonie, Hypotonie (Sjoerdsma et al., 1965), progressiv massiver Fibrose (Resnick et al., 1971) bestimmt, aber von der Norm abweichende Werte wurden nicht gefunden.

Die Ausscheidung von peptidgebundenem Hydroxyprolin und Gesamthydroxyprolin sind bei renalen Erkrankungen, einschließlich schwerer renalärer Azotämie im allgemeinen nicht verändert (Lee and Lloyd, 1964; Laitinen, 1966a; Benoit and Watten, 1968; Avioli et al., 1969). Aus diesem Grunde führen renale Erkrankungen normalerweise nicht zu einer fehlerhaften Interpretation von Veränderungen der Hydroxyprolinwerte im Urin, wenn diese Werte als Basis für die Diagnostik oder die folgende Behandlung der aufgeführten Krankheiten verwendet werden. Eine sehr starke Beeinträchtigung der Nierenfunktion mag jedoch eine gewisse Reduktion der Hydroxyprolinwerte im Urin nach sich ziehen (Finlayson et al., 1964; Hosley and Taft, 1965).

3.2 Krankheiten mit relativ gesteigerten Mengen freien Hydroxyprolins

In den meisten der vorangehend diskutierten Erkrankungen finden sich Veränderungen in der Ausscheidung des Gesamt-Hydroxyprolins, d.h. der

Summe von freiem und peptidgebundenem Hydroxyprolin (Kivirikko et al., 1963, 1965b; Kivirikko and Laitinen, 1965b; Laitinen et al., 1966a). Dabei bleibt die Relation von freiem - dieses bildet weniger als 5% des gesamten Hydroxyprolins - und peptidgebundenem Hypro im wesentlichen erhalten, d.h. die beiden Hydroxyprolinfraktionen im Urin werden in relativ gleichem Ausmaß beeinflusst. Andererseits kann unter bestimmten physiologischen und pathologischen Voraussetzungen eine isolierte Steigerung der Ausscheidung von freiem Hydroxyprolin festgestellt werden.

3.2.1 Die Hydroxyprolinämie des frühen Kindesalters

Eine Reihe von Untersuchungen über die Aminosäureausscheidung haben das Vorkommen großer Mengen freien Hydroxyprolins im Urin junger Kinder offenbart (Woolf and Norman, 1957; Jagenburg, 1959; O'Brien et al., 1960). Was jedoch das peptidgebundene Hydroxyprolin anbetrifft, so hat sich die Ausscheidung dieser Fraktion bei jungen Kindern als nicht erhöht (Morrow et al., 1966, 1967), sondern im Vergleich zu älteren Kindern sogar als erniedrigt herausgestellt (L.Klein and Terec, 1966). Auf diese Weise ist das Verhältnis von freiem zu Gesamt-Hydroxyprolin, das im Urin ausgeschieden wird, bei jungen Kindern stark erhöht (L.Klein and Terec, 1966; Morrow et al., 1966, 1967; Danelatos-Athanasiadis et al., 1969; Younoszai et al., 1969). Dieses Verhältnis, das bereits am ersten Lebenstag relativ hoch ist, steigt während der ersten Lebenstage noch weiter an; im Alter von 10-15 Tagen macht das freie Hydroxyprolin fast schon die Hälfte des gesamten im Urin ausgeschiedenen Hy-

droxyprolins aus. Danach nimmt das Verhältnis allmählich ab, um bei den meisten Kindern im Alter von etwa fünf Monaten genauso hoch zu sein wie bei den Erwachsenen (L. Klein and Terec, 1966; Morrow et al., 1966, 1967). Noch höhere Verhältniszahlen findet man bei Frühgeburten, und diese Zahlen fallen hier erst später ab als bei normal ausgetragenen Kindern (Morrow et al., 1967).

Mehrere Autoren haben vermutet, daß die gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins in der frühen Kindheit einer noch unterentwickelten Nierenfunktion zuzuschreiben ist (Scriber, 1967a; Danelatos-Athanassiadis et al., 1969). Der Gehalt an freiem Hydroxyprolin im Plasma junger Kinder ist jedoch stark erhöht verglichen mit den für ältere Kinder gefundenen Werten, sodaß Unterschiede in der Nierenfunktion dieser Gruppe nicht die hohen Werte für das freie Hydroxyprolin erklären können (Morrow et al., 1967). Messungen der Plasmaspiegel und Ausscheidungsraten nach einer oralen Hydroxyprolinbelastung ergaben, daß in der frühen Kindheit der Abbau des freien Hydroxyprolins vermindert ist, und Bestimmungen der Hydroxyprolin-Oxidase-Aktivität in Kattenleber Homogenisaten unterstützten diesen Befund (Morrow et al., 1967). Insgesamt ist als Hauptursache für die gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins in der frühen Kindheit eine noch verzögerte Synthese der Hydroxyprolin-Oxidase anzunehmen.

3.2.2 Hydroxyprolinämie

Die Hydroxyprolinämie ist eine Krankheit, die durch das Vorkommen großer Mengen freien Hydroxy-

prolins im Plasma und Urin gekennzeichnet ist. Diese Krankheit wurde erstmals bei einem geistig retardierten Mädchen beschrieben, dessen Mutter ebenfalls geistig retardiert war, aber keine Abweichung im Hydroxyprolinstoffwechsel aufwies (Efron et al., 1965). Erst kürzlich wurden zwei neue Patienten mit dieser Krankheit entdeckt. Es waren dies eine 31 Jahre alte Frau und ihr 17 Jahre alter Bruder. Sie wiesen keine erkennbaren Zeichen einer geistigen Retardierung auf, und auch klinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf psychische Störungen (Pelkonen and Kivirikko, 1970). Die Hydroxyprolinämie ist also offensichtlich eine harmlose familiäre Stoffwechselerkrankung.

Die Entdeckung dieser Krankheit hat allerdings weitere Möglichkeiten zur Untersuchung des Kollagenabbaus erschlossen. EFRON et al. (1965) führten eine Reihe metabolischer Studien bei ihren Patienten durch, und ihre Angaben lassen den Schluß zu, daß der Hydroxyprolinämie ein Mangel des Enzyms Hydroxyprolin-Oxidase zugrunde liegt, welches Hydroxyprolin zu Δ^1 -Pyrrolin-3-Hydroxy-5-Carboxysäure umwandelt. Die Ausscheidung von peptidgebundenem Hydroxyprolin ist bei diesen Patienten normal, was eine Veränderung im Kollagenumsatz ausschließt. Wenn man annimmt, daß die Hydroxyprolin-Oxidase bei Patienten mit Hydroxyprolinämie gänzlich fehlt, muß man folgern, daß sie nicht nur die normalen Mengen peptidgebundenen Hydroxyprolins ausscheiden, sondern ebenso das gesamte freie Hydroxyprolin, da dieses nicht weiter metabolisiert werden kann. Auf diese Weise könnte das von diesen Patienten ausgeschiedene Gesamt-Hydroxyprolin die gesamte Menge an Hydroxyprolin darstellen, die

während des Kollagenabbaus im Körper freigesetzt wird. EFRON et al. (1968) berichteten, daß ihr zwölf Jahre alter Patient täglich ca. 300 mg Hydroxyprolin, etwa zu einem sechstel peptidgebunden, und etwa zu fünf sechstel in freier Form ausgeschied, eine Menge, die dem Abbau von etwa zwei Gramm Kollagen entspricht. Die von dem 31 Jahre alten Patienten ausgeschiedene Gesamtmenge Hydroxyprolin betrug ebenfalls etwa 300 mg, aber nur ca. ein zehntel wurde in peptidgebundener Form ausgeschieden. Beide Patienten schienen also etwa 750 g Kollagen pro Jahr abzubauen, wobei allerdings der Enzymdefekt nicht vollständig ausgebildet war. Da der zwölfjährige Patient ungewöhnlich langsam wuchs, und die Ausscheidung peptidgebundenen Hydroxyprolins auf der unteren Grenze der Normalwerte lag (Efron et al., 1965), konnte angenommen werden, daß andere Kinder des gleichen Alters mehr Kollagen abbauen. Ein Teil dieses abgebauten Kollagens entstammt dem frisch synthetisierten löslichen, ein anderer Teil dem reifen unlöslichen Kollagen.

3.2.3 Hyperparathyreoidismus

Bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus ist die Ausscheidung freien Hydroxyprolins weitaus stärker erhöht als die des peptidgebundenen, und bei schwerem Hyperparathyreoidismus macht das freie Hydroxyprolin mehr als 35% des im Urin ausgeschiedenen Gesamt-Hydroxyprolins aus, wenn auch die Ausscheidung des letzteren 15 bis 20 mal höher als der mittlere Wert bei Gesunden ist (Laitinen et al., 1966a; Dubovský et al., 1968; Kalima et al.,

1968). Bemerkenswert scheint, daß das bei einem Patient mit Morbus Paget gefundene freie Hydroxyprolin im Urin nicht erhöht war, obwohl die Ausscheidung peptidgebundenen Hydroxyprolins ähnlich gesteigert war (Dubovský et al., 1968). Bei den meisten Patienten mit Hyperparathyreoidismus ist der Gehalt an freiem Serum-Hydroxyprolin ebenfalls erhöht (Dubovský et al., 1965; Laitinen et al., 1966a; Kalima et al., 1968). Solche Erhöhungen im Serum werden ebenfalls bei anderen Krankheiten, die mit erhöhten Hydroxyprolinwerten im Urin aber einem normalen Verhältnis von freiem zu gebundenem Hydroxyprolin einhergehen, gefunden (Kivirikko et al., 1965b; Laitinen et al., 1966a). Deshalb kann der gesteigerte Anteil freien Hydroxyprolins im Urin nicht durch den erhöhten Gehalt an freiem Hydroxyprolin im Serum erklärt werden. Überdies findet man bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus ohne augenscheinlichen Knochenbefall eine leichte Steigerung des im Urin ausgeschiedenen freien Hydroxyprolins. Bei diesen Patienten war der Gehalt an freiem Hydroxyprolin im Serum nicht erhöht, und die Ausscheidung von peptidgebundenem und Gesamt-Hydroxyprolin normal (Kalima et al., 1968). Es scheint also, daß bei diesen Patienten der gesteigerte Anteil des im Urin ausgeschiedenen Hydroxyprolins auf der Wirkung des Parathormons auf die renale Rückresorption von freiem Hydroxyprolin beruht. Bei schwerem Hyperparathyreoidismus mögen andere Faktoren zum gesteigerten Anteil freien Hydroxyprolins beitragen.

3.2.4 Schwere Urämie

Bei schwerer renaler Urämie findet man ein beträchtliches Ansteigen in der Ausscheidung freien

Hydroxyprolins, bei normaler oder nur leicht verminderter Ausscheidung peptidgebundenen Hydroxyprolins (Laitinen et al., 1966a; Dubovský et al., 1968; Avioli et al., 1969). Der Gehalt freien Hydroxyprolins im Plasma ist ebenfalls erhöht. Mehrere Faktoren mögen bei der Entstehung hoher freier Hydroxyprolinwerte eine Rolle spielen. Chronische Pyelonephritis ohne Urämie ist nicht mit erhöhter Ausscheidung freien Hydroxyprolins vergesellschaftet (Dubovský et al., 1968), da aber die chronische Urämie oft mit sekundärem Hyperparathyreoidismus einhergeht, mag die Parathormon abhängige, verringerte renale Rückresorption freien Hydroxyprolins zu dieser gesteigerten Ausscheidung beitragen. Erst kürzlich präsentierten AVIOLI et al. (1969) Daten von Patienten mit chronischen Nierenerkrankheiten und langdauernder Azotämie, und von Ratten mit experimenteller chronischer Urämie, die nahelegen, daß ein Hauptgrund für die gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins bei der Urämie ein verringerter Abbau freien Hydroxyprolins ist, abhängig von einer verminderten Hydroxyprolin-Oxidase, was zu einem Übergang gesteigerter Mengen freien Hydroxyprolins in den Urin führt. Die experimentellen Angaben bei Ratten lassen vermuten, daß die Entwicklung einer Veränderung in der Hydroxyprolin-Oxidase Aktivität eine verlängerte renale Insuffizienz voraussetzt, und daß die metabolische Azidose allein, ohne Urämie, diese Veränderung nicht bewirkt (Kivirikko, 1970).

3.2.5 Andere Aminoazidurien

Bei einem 20 Jahre alten Patienten mit Fanconi-Syndrom wurde eine gesteigerte Ausscheidung freien

Hydroxyprolins erwähnt, bei der die Beeinträchtigung der renalen Funktion des proximalen Tubulus zu einer allgemeinen renalen Aminoazidurie, Phosphaturie und Proteinurie führt (Benoit et al., 1963). Die Ausscheidung peptidgebundenen Hydroxyprolins war auch etwas erhöht, verglichen mit den Werten Gesunder der gleichen Altersgruppe, aber es ist nicht bekannt, ob diese Veränderung einer verzögerten Reifung, anderen mit den üblichen Mitteln nicht nachweisbaren Veränderungen im Knochenstoffwechsel, oder aber renalen Veränderungen zuzuschreiben war.

Beide bisher bekannten Arten der Hyperprolinämie gehen mit gesteigerter Ausscheidung von freiem Hydroxyprolin einher (Kopelman et al., 1964; Scriver et al., 1964; Efron, 1965, 1966, 1967; Visakorpi and Similä, 1969). Bei diesen Patienten akkumuliert freies Prolin im Plasma und wird infolge des verminderten Stoffwechsels dieser Aminosäure in großen Mengen in den Urin ausgeschieden. Der Transport großer Mengen freien Prolins wird durch kompetitive Hemmung der Rückresorption freien Hydroxyprolins und freien Glycins begleitet, und so hängt also die gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins von einer verringerten renalen tubulären Rückresorption des Prolins ab.

Eine gesteigerte Ausscheidung freien Hydroxyprolins wegen mangelhafter renaler Rückresorption wird ausserdem bei der Imidoglycinurie gefunden (Morikawa et al., 1966; Goodman et al., 1967; Whelan and Scriver, 1968; Rosenberg et al., 1968), bei der die renale tubuläre Rückresorption von freiem Glycin, freiem Prolin und freiem Hydroxyprolin beeinträchtigt ist. Andererseits wird eine gesteigerte Aus-

scheidung von freiem Hydroxyprolin nicht bei solchen Aminoazodurien gefunden, die speziell andere Aminosäuretransportsysteme betreffen (Scriver, 1967b).

4. Hydroxyprolinfraktionen im Serum und Normalwerte
- Hinsichtlich der für die verschiedenen Hydroxyprolinfraktionen im Serum angegebenen Werte liegen teilweise sehr widersprüchliche Angaben vor, da diese Fraktionen zum großen Teil mit unterschiedlichen Methoden isoliert wurden. In der folgenden Tabelle VII sind für die einzelnen Hydroxyprolinfraktionen im Serum solche Werte angegeben, die mit vergleichbaren Methoden gewonnen wurden.

Was nun diese verschiedenen Hydroxyprolinfraktionen im Serum betrifft, so haben das freie und peptidgebundene Hydroxyprolin, wie bereits eingangs erwähnt, für die klinische Diagnostik nur wenig Bedeutung erlangt, da ihre Werte unter anderem zu stark von diätetischen Einflüssen abhängen. Eine gewisse Aussagekraft kommt jedoch dem proteingebundenen Hydroxyprolin zu, das ebenfalls als ein Parameter des Kollagenstoffwechsels angesehen werden kann (Keiser et al., 1963). So untersuchten LE ROY und SJOERDSMA (1965) den Gehalt proteingebundenen Hydroxyprolins im Plasma von Normalpersonen und Patienten mit verschiedenen Krankheiten. Hierbei zeigte sich, daß der Spiegel des proteingebundenen Hydroxyprolins im Plasma von alimentären Bedingungen wie auch vom Alter weitgehend unabhängig ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß sich erhöhte Werte proteingebundenen Hy-

Literatur	Altersbereich in Jahren	freies	Hypro (ug / ml Serum) peptidgeb.	proteingeb.
Keiser et al., 1963	-	-	-	3,5 - 6 *
Langness u. Kriegel, 1969	-	-	-	6,5 - 13,5
Frey, 1965	18 - 30 30 - 50 50	1,2 ± 0,5 (s) 3,0 ± 0,8 (s) 4,5 ± 1,6 (s)	- - -	10 ± 0,8 (s) 8 ± 1,2 (s) 9 ± 1,1 (s)
Le Roy et al., 1964	-	1,3 - 1,8	0,4 - 0,8	7 - 9,7 *
Baumann et al., 1964	-	2,4 ± 1,1	-	-
Laitinen et al., 1966a	18 - 21 22 - 40 41 - 76	0,73 - 1,50 0 0,77 - 1,32 0 0,88 - 1,51 0 0,75 - 1,20 0 0,63 - 1,52 0 0,70 - 1,44 0	- - - - -	- - - -

Tab. VII

Normalwerte der Hydroxyprolinfraktionen im Serum

* Plasma

droxyprolins vorzugsweise bei progredient verlaufenden Krankheiten bzw. akuten Krankheits-schüben, so z.B. bei Neoplasien, bei mit Entzündung einhergehenden Krankheiten, Nierenerkrankungen und auch Stoffwechselkrankheiten finden. Bei Erkrankungen des Knochens bzw. des Bindegewebes, die teilweise auch mit einer erhöhten Hydroxyprolinausscheidung im Urin und einer Vermehrung des freien und peptidgebundenen Hydroxyprolins korreliert sind, wie z.B. Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta, Sjögren-Syndrom und Ehlers-Danlos Syndrom zeigte sich eine deutliche Erhöhung des proteingebundenen Hydroxyprolins. Die Autoren fanden weiterhin, daß die Aktivität und Ausbreitung der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) mit dem Plasmaspiegel des proteingebundenen Hydroxyprolins korrelierte, wobei eine biochemische Interpretation dieser Befunde jedoch noch aussteht.

Bei Kranken mit Sklerodermie ist der Gehalt an proteingebundenem Hydroxyprolin im Plasma teilweise erniedrigt, teilweise aber auch im Normbereich und zeigt somit eine ähnlichen Tendenz, wie sie auch schon für die Hydroxyprolinausscheidung im Urin zum Ausdruck kommt. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache begründet, daß bei dieser Krankheit ein verstärkter Abbau des vermehrt vorliegenden NLK infolge eines Fehlens bzw. einer Inaktivierung proteolytischer Fermente nicht erfolgen kann. Unter Gestagentherapie zeigt sich dagegen bei Kranken mit progressiver Sklerodermie ein signifikanter Anstieg des proteingebundenen Hydroxyprolins im Serum wie im übrigen auch der Hydroxyprolinausscheidung im Urin (s.S. 45), da Gestagene, wie experimentelle Untersuchungen er-

geben haben, zu einer Aktivitätssteigerung proteolytischer Fermente und zu einem gesteigerten Abbau des NLK führen (Holzmann et al., 1967).

Nach den Untersuchungen von KRIEGER et al. (1970) hat sich die Bestimmung des proteingebundenen Hydroxyprolins insbesondere auch in der Aktivitätsdiagnostik der primär chronischen Polyarthritits bewährt, da die Serumplasmaspiegel gut mit dem Aktivitätsgeschehen dieser Krankheit korrelieren.

Untersuchungen bei 46 Psoriatikern auf den Serumspiegel des proteingebundenen Hydroxyprolins ließen eine Mitbeteiligung des Bindegewebes in Abhängigkeit von der Akuität des Krankheitsgeschehens erkennen (Holzmann et al., 1970).

Abschließend kann gesagt werden, daß das proteingebundene Hydroxyprolin im Serum, wie auch die Hydroxyprolinausscheidung im Urin zwei gleichrangige Parameter des Kollagenstoffwechsels darstellen, wobei ersteres jedoch offenbar auf eine entsprechende Veränderung im Kollagenstoffwechsel empfindlicher reagiert. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Bestimmung des proteingebundenen Hydroxyprolins im Serum liegt in der Unabhängigkeit der Werte von alimentären Bedingungen, sowie in der Anwendung bei ambulanten Patienten, bei denen eine genaue Kontrolle des Urinsammelns nicht gewährleistet ist. Trotz dieser Vorteile hat sich diese Bestimmung aufgrund der aufwendigen Methodik noch nicht recht durchsetzen können.

5. Zusammenfassung

Aufgrund seines einzigartigen Vorkommens im Kollagen und seines besonderen Synthesemechanismus, es entsteht erst im Verlauf der Kollagenbiosynthese, stellt die Aminosäure Hydroxyprolin eine natürliche Markierung dieses Skleroproteins dar und gilt aus diesem Grund als "Indikatoramino-säure" des Kollagens.

Die Hydroxyprolinfraktionen des Plasmas bzw. Serums und des Urins entstammen weitgehend dem neutralsalzlöslichen, zum Teil aber auch dem säurelöslichen und dem unlöslichen Kollagen. Messungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin, sowie seines Gehaltes im Plasma bzw. Serum lassen deshalb weitgehend Rückschlüsse auf den Stoffwechsel des Kollagens bzw. seinen pathologischen Um- und Abbau zu, und können damit unter bestimmten Voraussetzungen bei verschiedenen Krankheiten als diagnostische Parameter herangezogen werden.

Veränderungen in der Hydroxyprolinausscheidung im Urin finden sich vor allem bei Krankheiten, bei denen eine systemische Beeinflussung des Bindegewebsstoffwechsels vorliegt, wie z.B. bei endokrinen Erkrankungen oder bei solchen, die mit einer relativ starken Beteiligung des Knochenkollagens einhergehen, während demgegenüber kleine lokal begrenzte Veränderungen des Kollagenstoffwechsels keine wesentlichen Veränderungen in der Hydroxyprolinausscheidung aufweisen. Obwohl bei der Hyper- und Hypothyreose die Steigerung bzw. die Verminderung der Hydroxyprolinausscheidung unspezifisch für die Krankheit ist, stellt sie trotzdem eine wertvolle Ergänzung vorhandener Laboruntersuchungen zur Diagnose und auch zu Therapiekontrolle dar, nicht zuletzt, weil

evtl. vorhandenes Jod die Hydroxyprolinmessung nicht beeinflusst. Als besonders empfindliches diagnostisches Merkmal hat sich die Messung der Hydroxyprolinausscheidung beim Hyperparathyreoidismus erwiesen, bei dem sie erhöht ist. Hierbei wie auch bei anderen Krankheiten, die primär oder sekundär den Knochen betreffen, hat sich die Hydroxyprolinbestimmung den bisher üblichen diagnostischen Parametern, wie alkalische Plasmaphosphatase, Calcium i.S. oder Röntgenuntersuchung in der Abschätzung der Knochenbeteiligung und zur Therapiekontrolle als überlegen gezeigt. Zwergwuchs jeglicher Art bei Kindern kann durch eine erniedrigte Hydroxyprolinausscheidung im Urin objektiviert werden. Bei der primär chronischen Polyarthrititis ergibt die Hydroxyprolinausscheidung im Urin früher und sicherere Hinweise auf Entzündungszeichen, als dies bei anderen Entzündungsindikatoren der Fall ist, während sie bei einer anderen Kollagenose, der Sklerodermie, eine sichere Therapiekontrolle erlaubt. Bei Verbrennungen, die mit hoher Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin einhergehen, können die Werte Rückschlüsse auf Ausmaß und Tiefe der Verbrennung zulassen. Verringerung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin nach Glucocorticoidtherapie läßt sich nur bei Kindern feststellen, während nach Anwendung von Östrogenen diese Wirkung auch bei Erwachsenen auftritt. Für verschiedene Carcinomarten hat sich die Bestimmung des Hydroxyprolin-Kreatinin-Quotienten als wertvoll zum Nachweis von Knochenmetastasen erwiesen. Erhöhungen in der Hydroxyprolinausscheidung werden auch bei jugendlichem Diabetes, bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose, Malabsorptionssyndrom gefunden, während eine verringerte Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei Kindern mit Mangelernährung gefunden wird. Verhältnismäßig gesteigerte Mengen freien Hydroxyprolins im Urin findet man bei der Hydroxyprolinämie, beim Hyperparathyreoidismus und bei schwerer Urämie.

Literaturverzeichnis

- Adams, E., and A. Goldstone: Hydroxyproline metabolism, II.
J.Biol.Chem. 235, 3492-3498 (1960a)
- Adams, E., and A. Goldstone: Hydroxyproline metabolism, IV.
J.Biol.Chem. 235, 3504-3512 (1960b)
- Adams, E.: Metabolism of proline and of hydroxyproline.
Internat.Rev.Connect.Tissue Res. 5, 1-91 (1970)
- Aer, J., J. Halme, K.I. Kivirikko, and O. Laitinen: Action
of growth hormone on the metabolism of collagen in
the rat.
Biochem.Pharmacol. 17, 1173-1180 (1968)
- Aer, J., and K.I. Kivirikko: Preliminary characterization
of the collagenolytic activity of rat bone.
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 350, 87-90 (1969)
- Allison, D.J., A. Walker, and Q.T. Smith: Urinary hydroxy-
proline: creatinine ratio of normal humans of various
ages.
Clin.Chim.Acta 14, 729 (1966)
- Anast, C., C.D. Arnaud, H. Rasmussen, and A. Tenenhouse:
Thyrocalcitonin and the response to parathyroid hormone.
J.Clin.Invest. 46, 57-64 (1967)
- Anasuya, A., and B.S.N. Rao: Urinary excretion of hydroxy-
proline in Kwashiorkor.
Indian J.Med.Res. 54, 849-857 (1966a)

- Anasuya, A., and B.S.N. Rao: Urinary excretion of hydroxyproline in Kwashiorkor.
Lancet 1, 94-95 (1966b)
- Anderson, J., D.W. Bannister, and R.W.S. Tomlinson: Total urinary hydroxyproline excretion in normal human subjects.
Clin.Sc. 29, 583-587 (1965)
- Anderson, J., D.W. Bannister, V. Parsons, and R.W.S. Tomlinson: Total urinary hydroxyproline excretion in osteomalacia.
Calcif.Tissue Res. 1, 183-191 (1967)
- Avioli, L.V., J.E. McDonald, P.H. Henneman, and S.W. Lee: The relationship of parathyroid activity to pyrophosphate excretion.
J.Clin.Invest. 45, 1093-1102 (1966)
- Avioli, L.V., J.E. McDonald, P.H. Henneman, and S.W. Lee: Catabolism of free hydroxyproline in chronic uremia.
Amer.J.Physiol. 217, 536-540 (1969)
- Bakerman, S.: Quantitative extraction of acid-soluble human skin collagen with age.
Nature (London) 196, 375-376 (1962)
- Banfield, W.G.: The solubility and swelling of collagen in dilute acid with age variations in man.
Anat.Rec. 114, 157-171 (1952)
- Banfield, W.G.: Effect of growth hormone on acetic acid extractable collagen of hamster skin.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 97, 309-312 (1958)

- Bannó, S., G.C. Maggi, and A. Buzzetti: Metabolism of collagen and hydroxyprolinuria in thyroid diseases. Policlinico sez.prat. 73, 1565-1576 (1966)
- Barnes, M.J., B.J. Constable, and E. Kodicek: Excretion of hydroxyproline and other amino acids in scorbutic guinea-pigs. Biochim.Biophys.Acta 184, 358-365 (1969)
- Baumann, H., E. Fritze, and C. Kallweit: Serum hydroxyproline content of normal persons and those with silicosis. Klin.Wschr. 42, 786-788 (1964)
- Baylink, D., E. Morey, and C. Rich: Effect of calcitonin on the rates of bone formation and resorption in the rat. Endocrinology 84, 261-269 (1969)
- Bell, N.H.: Observations concerning the effects of fasting on collagen metabolism in man. J.Clin.Endocr. (Springfield) 29, 338-345 (1969)
- Benoit, F.L., G.B. Theil, and R.H. Watten: Evidence for renal tubular secretion of hydroxyproline peptides. Metab.Clin.Exp. 12, 1072 (1963)
- Benoit, F.L., G.B. Theil, and R.H. Watten: Evidence for renal tubular secretion of hydroxyproline peptides. Clin.Res. 12, 247-255 (1964)
- Benoit, F.L., and R.H. Watten: Renal tubular transport of hydroxyproline peptides: evidence for reabsorption and secretion. Metabolism 17, 20-33 (1968)

- Bhatnagar, R.S., and D.J. Prockop: Dissociation of the synthesis of sulphated mucopolysaccharides and the synthesis of collagen in embryonic cartilage. *Biochim.Biophys.Acta* 130, 383-392 (1966)
- Bijovet, O.L., J. van der Slyt Veer, and A.P. Jansen: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis, or hypercalcaemia. *Lancet* 1, 876-881 (1968)
- Bocci, F., and S. Forconi: Idrossiprolinuria in gravidanza. *Atti.Accad.fisiocrit.Siena, Sez.med.-fisica.* 12, 1319-1325 (1963)
- Bollet, A.J.: Urinary excretion of hydroxyproline. In Cohen, A. (ed.): Diagnostic procedures in rheumatic diseases. Boston, Mass.: 1967
- Bonadonna, G., M. Sonenberg, and M.J. Merlino: Total urinary hydroxyproline excretion in diabetics before and after hypophysectomy and after growth hormone in adult hypopituitarism. *Metabolism* 14, 832-835 (1965)
- Bonadonna, G., M.J. Merlino, W.P. Myers, and M. Sonenberg: Urinary hydroxyproline and calcium metabolism in patients with cancer. *N.England J.Med.* 275, 298-305 (1966)
- Borel, J.P., J.M. Caranjot, and M.F. Jayle: Un mode de fractionnement des peptides urinaires contenant de l'hydroxyproline. *Clin.Chim.Acta* 16, 409-416 (1967)

- 75 -
- Boucek, R.J., N.L. Noble, K.Y.T. Kao, and H.R. Elden: The effect of age, sex and race upon the acetic acid fractions of collagen (human biopsy-connective tissue). J.Geront. 13, 2-9 (1958)
- Bronstein, H.D., L.J. Haeffner, and O.D. Kowlessar: The significance of gelatine tolerance in malabsorptive states. Gastroenterology 50, 621-630 (1966)
- Brown, H., A. Milner, J. Kennedy, and S. Delena: Hydroxyproline excretion during starvation of obese subjects. Metabolism 17, 345-351 (1968)
- Brunish, R., and B. Sørensen: Urinary excretion of acid mucopolysaccharides and hydroxyproline in psoriasis. Dermatologica 130, 165-172 (1965)
- Buddecke, E.: Grundrisse der Biochemie. Berlin: 1971
- Charvat, J., V. Pacovsky, u. J. Dubovský: Beiträge zum Problem der diffusen Knochenerkrankungen. Wien.Zschr.inn.Med. 45, 81-90 (1964)
- Cherian, M.G., A.B.A. Karat, and A.N. Radhakrishnan: Urinary excretion of hydroxyproline in leprosy. Clin.Chim.Acta 25, 395-401 (1969)
- Chiumello, G., A. Vaccari, and F. Sereni: Bone growth and metabolic studies of premature infants treated with human growth hormone. Pediatrics 36, 836-842 (1965)

- Chiumello, G., and M.J. Del Guerico: Hydroxyproline excretion during the substitutive treatment of hypothyroidism and hypopituitary dwarfism.
Minerva pediatrica. (Torino) 17, 1069-1073 (1965)
- Christiaens, L., G. Biserte, G. Fontaine, and J.P. Farriaux: Urinary proline and hydroxyproline in pediatrics.
Ann.Pediatr. 12, 789-797 (1965)
- Chvapil, M., and B. Cmucha: Dynamics of changes in connective tissue components during development of carrageenan granuloma.
Exper.Med. 19, 171-182 (1961)
- Chvapil, M., and D.S. Jackson: Evidence of the degradative origin of free hydroxyproline and peptides containing hydroxyproline.
Collagen Currents 5, 161 (1964)
- Chvapil, M., and J. Hurych: Control of collagen biosynthesis.
Internat.Rev.Connect.Tissue Res. 4, 67-1996 (1968)
- Courvoisier, B., and R. Zender: Hydroxyproline in skeletal diseases: its correlation with other parameters of bone metabolism.
Schweiz.med.Wschr. 102, 160-166 (1972)
- Crabbé, P., and K.J. Isselbacher: Urinary hydroxyproline excretion in malabsorption states.
Gastroenterology 48, 307-311 (1965)
- Crowne, R.S., B.A. Wharton, and R.A. McCance: Hydroxyproline indices and hydroxyproline-creatinine ratios in older children.
Lancet 1, 395-396 (1969)

Curtiss, P.H.: Diskussionsbeitrag zu: The Russel A. Hibbs Society.

J. Bone Surg., Am.Ed. 45, 439 (1963)

Cuschieri, A., and R. Felgate: Urinary hydroxyproline excretion in patients with breast cancer.

Brit.J.Surg. 58, 862 (1971)

Czitober, H., and W. Raab: Urinary hydroxyproline excretion in generalized bone diseases.

Wien.Zschr.inn.Med. 48, 401-408 (1967)

Danelatos-Athanassiadis, C.T., N.S. Constantas, A.S.

Agathopoulos, and N.S. Matsaniotis: Urinary free proline and collagen metabolites in newborns, healthy children, and in collagen diseases.

Clin.Chim.Acta 23, 153-164 (1969)

De Vita, U.: La escrezione urinaria di idrossiprolina in pazienti affetti da displasia fibrosa.

Arch.ital.chir. 91, 578-585 (1965)

Ditzel, J., R. Jordal, and N. Riskaer: Total urinary hydroxyproline excretion before and after hypophysectomy in patients with bone metastases from breast carcinoma.

Acta endocr. (København) 59, 353-361 (1968)

Dolecek, R., J. Kalina, and E. Mirejovská: Urinary hydroxyproline excretion in patients with burns.

Cas.lék.cesk. 107, 211-213 (1968)

Dubovský, J., V. Pacovský, E. Silinková-Málková, O. Küchel, and E. Dubovská: Hydroxyproline, proline and some other important amino acids of collagen in diffuse osteopathies.

Acta Univ.Carol.Med. (Praha) 12, 133-163 (1966a)

- Dubovský, J., V. Pacovský, and E. Silinková-Málková: The excretion of hydroxyproline and proline peptide in osteomalacia and osteoporosis.
Zschr.inn.Med. 21, 231-234 (1966b)
- Dubovský, J., E. Dubovská, V. Pacovský, and J. Hrba: Free and peptide hydroxyproline in chronic uraemia.
Clin.Chim.Acta 19, 387-390 (1968)
- Dull, T.A., and H. Henneman: Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone.
N.England J.Med. 268, 132-134 (1963)
- Efron, M.L., E.M. Bixby, and C.V. Pryles: Hydroxyprolinemia: II. A rare metabolic disease due to a deficiency of the enzyme "hydroxyproline oxidase".
N.England J.Med. 272, 1299-1309 (1965)
- Efron, M.L.: Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In: "The Metabolic Basis of Inherited Disease". Stanbury, J.B., J.B. Wyngaarden, and D.S. Fredrickson (eds.), p. 376
McGraw-Hill, New York 1966
- Efron, M.L.: Treatment of hydroxyprolinemia and hyperprolinemia.
Amer.J.Dis.Child. 113, 166-169 (1967)
- Efron, M.L., E.M. Bixby, T.D.R. Hockaday, L.H. Smith, Jr., and E. Meshorer: Hydroxyprolinemia: III. The origin of free hydroxyproline in hydroxyprolinemia. Collagen turnover, evidence for biosynthetic pathway in man.
Biochim.Biophys.Acta 165, 238-250 (1968)

- Eisen, A.Z., J.J. Jeffrey, and J. Gross: Human skin collagenase: Isolation and mechanism of attack in the collagen molecule.
Biochim.Biophys.Acta 151, 637-645 (1968)
- Eisen, A.Z.: Human skin collagenase: Localization and distribution in normal human skin.
J.Investigat.Dermat. 52, 442-448 (1969)
- Emmrich, R.: Chronische Krankheiten des Bindegewebes.
2. Aufl. VEB Georg Thieme, Leipzig 1961
- Emmrich, R.: Hydroxyproline excretion in urine in chronic connective tissue disease.
Zschr.inn.Med. 25, 1062-1065 (1970)
- Evanson, J.M., J.J. Jeffrey, and S.M. Krane: Studies on the collagenase from rheumatoid synovium in tissue culture.
J.Clin.Invest. 47, 2639-2651 (1968)
- Fähndrich, W.H.: Zur Methodik der Beurteilung und Auswertung des Behandlungserfolges bei rheumatischen Erkrankungen.
Zschr.Rheumaforsch. 11, 36-58 (1952)
- Faglia, G., G. Norbiato, M.L. Tirinnanzi, and G. Toller: Usefulness and limitations of evaluations of total urinary hydroxyproline in thyroid function disorders.
AttiAccad.med.lombarda 21, 217-221 (1966a)
- Faglia, G., G. Norbiato, and M.L. Tirinnanzi: Total urinary hydroxyproline in states of dwarfism of various origins.
Atti.Accad.med.lombarda 21, 501-507 (1966b)
- Finlayson, G.R., J.G. Smith, Jr., M.J. Moore, and W.M. Sams, Jr.: Elastosis and decreased urinary hydroxyproline in chronic acidosis.
J.Amer.Med.Ass. 187, 659 (1964)

- Flanagan, B., and G. Nichols, Jr.: Parathyroid inhibition of bone collagen synthesis.
Endocrinology 74, 180-186 (1964)
- Flanagan, B., and G. Nichols, Jr.: Metabolic studies of human bone in vitro. I. Normal bone.
J.Clin.Invest. 44, 1795-1804 (1965)
- Fleischmajer, R.: Serum proteins and glycoproteins in scleroderma.
Arch.Dermat. 89, 749 (1964)
- Forconi, S., M. Rubegni, M. Bencini, and G. Ravenni: Hydroxyproline in urine in osteomalacia.
Boll.Soc.ital.biol.sper. 42, 1545-1547 (1966)
- Foster, G.V.: Calcitonin (thyrocalcitonin).
N.England J.Med. 279, 349-360 (1968)
- Frey, J.: Etude d'une méthode d'exploration et du taux normal de l'hydroxyproline du sérum.
Biochim.Biophys.Acta 111, 440-449 (1965)
- Galmiche, P., and P. Lévy: Studies of variations in several biological parameters in Paget's disease (Phosphatase, Hydroxyproline ...) before and after treatment with aspirin.
Rev.rhumat. (Paris) 34, 185-192 (1967)
- Gennari, C., M. Rubegni, S. Forconi, and S. Romano: Correlation between hydroxyprolinuria, alkaline phosphatasemia and ⁴⁵Ca dynamics.
Boll.Soc.ital.biol.sper. 41, 508-512 (1965)

- Gennari, C., M. Bencini, V. Palazzuoli, and G. Borello:
Influence of thyrocalcitonin on the urinary excretion
of hydroxyproline in humans.
Boll.Soc.ital.biol.sper. 44, 463-464 (1968)
- Gerarde, H.W., and M. Jones: The effect of cortisone on
collagen synthesis in vitro.
J.Biol.Chem. 201, 553 (1953)
- Gerlach, U.: Collagen metabolism.
Bibliotheca Anat. 7, 496-497 (1965)
- Gianetto, R., and L.P. Bouthillier: HIP arthroplasty with
acrylic prostheses.
Acta orthop.scand. 22, 344-350 (1953)
- Giesecking, R.: Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen
im elektronenoptischen Bild.
Veröffentl. aus der morpholog.Path., Heft 72,
Fischer, Stuttgart 1966
- Gilly, R., and M. Filliat: Urinary hydroxyproline in rickets
caused by avitaminosis D in children. Influence of the
parathyroid on its elimination.
Pediatrie 22, 411-421 (1967)
- Goidanich, I.F., L. Lenzi, and E. Silva: Urinary hydroxy-
proline excretion in normal subjects and in patients
affected with primary diseases of bone.
Clin.Chim.Acta 11, 35-38 (1965)
- Goldie, D.J., and A. Pennock: Urinary hydroxyproline and
thyroid disease.
Brit.Med.J. 1, 404 (1971)

Goldstone, A., and E. Adams: Metabolism of γ -hydroxyglutamic acid.

J.Biol.Chem. 237, 3476-3486 (1962)

Goodman, S.I., C.A. McIntyre, Jr., and D. O'Brien: Impaired intestinal transport of proline in a patient with familial iminoacidurie.

J.Pediatr. 71, 246-249 (1967)

Gould, B.S., G. Manner, H.M. Goldman, and J.M. Stolman: Some aspects of collagen formation.

Ann.N.Y.Acad.Sc. 85, 385-398 (1960)

Graf, U., and M. Vest: Urinary excretion of hydroxyproline in infants, children and adolescents.

Zschr. Kinderhk. 110, 128-139 (1971)

Grant, M.E., D. Phil, and D.J. Prockop: The biosynthesis of collagen.

N.England J.Med. 286, 194-199 (1972a)

Grassmann, W., J. Engel, K. Hannig, H. Hörmann, K. Kühn u. A. Nordwig: Kollagen.

Fortschr.Chemie org.Naturst. 23, 195-314 (1965)

Green, N.M., and D.A. Lowther: Formation of collagen hydroxyproline in vitro.

Biochem.J. (London) 71, 55-66 (1959)

Gribble, T.J., J.P. Comstock, and S. Udenfriend: Collagen chain formation and peptidyl proline hydroxylation in monolayer tissue cultures of L-929 fibroblasts.

Arch.Biochem.Biophys. 129, 308-316 (1969)

- Gross, J.: Studies in the formation of collagen. IV Effect of vitamin C deficiency on the neutral salt extractable collagen of skin.
J.Exper.Med. 109, 557-569 (1959)
- Gruson, M., A. Ryckewaert, D. Hioco, C. Lanham, and S. de Sèze: L'hydroxyprolinurie au cours des cancers secondaires des os.
Rev.rhumat. (Paris) 33, 23-29 (1966)
- Gruson, M., L. Miravet, and D. Hioco: Correlations between hydroxyprolinuria and kinetic parameters (Ca 45) in bone diseases.
Ann.biol.clin. (Paris) 25, 711-724 (1967)
- Gryder, R.M., and E. Adams: Inducible degradation of hydroxyproline in *Pseudomonas putida*: pathway regulation and hydroxyproline uptake.
J.bact. (Baltimore) 97, 292-306 (1969)
- Günther, T., and P.M. Carsten: Über die Löslichkeit von Kollagen in Abhängigkeit von Nebennierenrindenhormonen. Naturwissenschaften 48, 699 (1961)
- Guzzo, C.E., W.N. Pachas, R.S. Pinals, and M.J. Krant: Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer. Cancer 24, 382-387 (1969)
- Halme, J., K.I. Kivirikko, and K. Simons: Isolation and partial characterization of highly purified protocollagen proline hydroxylase.
Biochim.Biophys.Acta 198, 460-470 (1970)
- Hannig, K., and A. Nordwig: Amino acid sequences in collagen. In G.N. Ramachandran (ed.): Treatise on Collagen, Vol.1, P. 73
London - New York, 1967

- Harris, E.D., Jr., and A. Sjoerdsma: Collagen profile in various clinical conditions.
Lancet 2, 707 (1966a)
- Harris, E.D., Jr., and A. Sjoerdsma: Collagen profile in various clinical conditions.
Lancet 2, 996 (1966b)
- Harris, E.D., Jr., and S.M. Krane: Collagenase in synovial fluid: Its possible role in rheumatoid arthritis.
J.Clin.Invest. 48, 36a (1969)
- Hartmann, F.: Untersuchungen zur Pathogenese der Bindegewebsschädigung beim experimentellen Lathyrismus.
Zschr.Rheumaforsch. 25, 161-169 (1966)
- Hartmann, F.: Urinary hydroxyproline excretion in primary hyperparathyroidism. A comparison with other diagnostic methods.
Arch.Clin.Med. 215, 97-106 (1968)
- Hartmann, F., J. Rohde, u. A. Schmidt: Aktivitätsdiagnostik bei der primär-chronischen Polyarthrititis.
Zschr.Rheumaforsch. 28, 263-270 (1969)
- Heidrich, G.L., and L. Wynston: A report on the presence of a third alpha component in calf and rat skin tropo-collagen.
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 342, 166-169 (1965)
- Hillman, R.E., and L.E. Rosenberg: Amino acid transport by isolated mammalian renal tubules. II Transport systems for L-Proline.
J.Biol.Chem. 244, 4494-4498 (1969)

- Hioco, D., M. Gruson, A. Ryckewaert, and S. de Sèze: Value and significance of urinary hydroxyproline in osseous pathology.
Ann.biol.clin. (Paris) 25, 725-734 (1967)
- Hirsch, P.F.: Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption, induced by parathyroid extract in thyro-parathyroid-ectomized rats.
Endocrinology 80, 539-541 (1967)
- Hirthe, D., and K. Lindenhayn: Proline and hydroxyproline excretion in aseptic necroses.
Beitr.Orthop.Trauma 13, 608-609 (1966)
- Hittmair, A., u. R. Günther: Zur Nomenklatur und Therapie-Erfolgsbeurteilung rheumatischer Erkrankungen.
Zschr.Rheumaforsch. 19, 46-56 (1960)
- Holzmann, H., G.W. Korting u. B. Morsches: Zur Therapie der Sklerodermie mit Gestagenen.
Hautarzt 16, 456 (1965)
- Holzmann, H., G.W. Korting, B. Morsches u. A. Schlaudecker: Zum Verhalten des "Collagen-like Protein" im Serum von Sklerodermie-Kranken vor und nach Therapie mit Gestagenen.
Arch.klin.exp.Derm. 230, 69-83 (1967)
- Holzmann, H., B. Morsches, R. Gebhardt u. F. Liedtke: Zum "Collagen-like protein"-Gehalt im Serum von Psoriatikern.
Klin.Wschr. 48, 1197-1198 (1970)
- Horwith, M., J.R. Buchanan, S.T. Gudmundsson, and C.A. Mautalen: Primary hyperparathyroidism-evaluation of diagnostic aids/ calcium infusion, phosphorus deprivation and hydroxyprolinuria.
J.Clin.Endocr. 26, 885-892 (1966)

- Hosley, H.F., and E. Taft: Hydroxyproline excretion in cancer.
Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 6, 30 (1965)
- Houck, J.C.: The effect of cortisol and salicylate upon the
connective tissue.
Amer.J.Path. 41, 365 (1962)
- Houck, J.C., and R.A. Jakob: Connective tissue VII. Factors
inhibiting the dermal chemical response to cortisol.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 113, 692 (1963)
- Houck, J.C., and Y.M. Patel: Proposed mode of action of
corticosteroids on the connective tissue.
Nature (London) 206, 158-160 (1964)
- Howells, G.R., B.A. Wharton, and R.A. McCance: Value of
hydroxyproline indices in malnutrition.
Lancet 1, 1082-1083 (1967)
- Hurych, J., and M. Chvapil: Influence of chelating agents
on the biosynthesis of collagen.
Biochim.Biophys.Acta 97, 361-363 (1965)
- Hutton, J.J., A.L. Tappel, and S. Udenfriend: Cofactor and
substrate requirements of collagen proline hydroxylase.
Arch.Biochem. 118, 231-240 (1967)
- Iivanainen, M., O. Laitinen, and J. Palo: Collagen metabolism
of the skin in Marfan's syndrome.
Clin.Chim.Acta 21, 321-326 (1968)
- Immergut, M., C.D. Nordschow, A.R. Tammes, and R.H. Flocks:
Urinary hydroxyproline excretion in patients with
metastatic carcinoma of the prostate.
J.Urol. (Baltimore) 96, 570-572 (1966)

- Jackson, D.S.: Connective tissue growth stimulated by carrageenin. I. The formation and removal of collagen. *Biochem.J.* (London) 65, 277-284 (1957)
- Jackson, D.S., and J.P. Bentley: On the significance of the extractable collagens. *J.Biophys.Biochem.Cytol.* 7, 37-42 (1960)
- Jackson, S.H., and T.G. Elliot: The origin of the urinary peptide hydroxyproline in burns. *Clin.Chim.Acta* 23, 97-103 (1969)
- Jagenburg, O.R.: The urinary excretion of free amino acids and other amino compounds by the human. *Scand.J.Clin.Laborat.Invest.* 11, Suppl. 43, 1-183 (1959)
- Jasin, H.E., and M. Ziff: Relationship between soluble collagen and urinary hydroxyproline in the lathyrctic rat. *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.* (N.Y.) 110, 837-841 (1962)
- Jasin, H.E., C.W. Fink, W. Wise, and M. Ziff: Relationship between urinary hydroxyproline and growth. *J.Clin.Invest.* 41, 1928-1935 (1962)
- Jeffrey, J.J., and J. Gross: Isolation and characterization of mammalian collagenolytic enzyme. *Fed.Proc.* 26, 670-674 (1966)
- Job, J.-C., P. Sizonenko, J.-P. Pakey, P. Pakey, R. Bourdon, and A. Rossier: L'hydroxyproline urinaire chez l'enfant normal et dans les retards de croissance. *Arch.franç.pédiatr.* 23, 679-691 (1966)
- Johnston, C.C. Jr., and W.P. Deiss, Jr.: Parathyroid hormone and urinary hydroxyproline. *Metabolism* (Baltimore) 14, 523-529 (1965)

- Johnston, N.G., C.A. Lee, and H.M. Lloyd: Urinary hydroxyproline and the bone in primary and secondary hyperparathyroidism.
Metabolism (Baltimore) 15, 1084-1091 (1966)
- Jones, C.R., M.W. Bergman, P.J. Kittner, and W.W. Pigman: Urinary hydroxyproline excretion in normal children.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 115, 85 (1964a)
- Jones, C.R., M.W. Bergman, P.J. Kittner, and W.W. Pigman: Urinary hydroxyproline excretion in Marfan's syndrome as compared with age matched controls.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 116, 931-933 (1964b)
- Jones, C.R., T.B. Van Itallie, S.S. Svensson, and W.W. Pigman: Decrease in hydroxyproline excretion in a patient with Marfan's syndrome after methandrostenolone therapy.
J.Amer.Med.Ass. 207, 2085-2086 (1969)
- Joseph, R., M. Ribierre, J.-C. Job, and M. Girault: Maladie familiale associant des convulsions à début très précoce, une hyperalbuminorachie et une hyperaminoacidurie.
Arch.franç.pédiatr. 15, 374-387 (1958)
- Juva, K., and D.J. Prockop: Modified procedure for the assay of H-3- or C-14-labeled hydroxyproline.
Anal.Biochem. 15, 77-83 (1966)
- Juva, K., D.J. Prockop, G.W. Cooper, and J.W. Lash: Hydroxylation of proline and the intracellular accumulation of a polypeptide precursor of collagen.
Science 152, 92 (1966)
- Kaback, H.R., and E.R. Stadtman: Proline uptake by an isolated cytoplasmic membrane preparation of Esch.coli.
Proc.Nat.Acad.Sci. 55, 920-927 (1966)

- Kalima, T., K.I. Kivirikko, O. Laitinen, and J. Uitto:
Urinary free and total hydroxyproline in hyperparathyroidism and the effect of removal of parathyroid adenoma.
Clin.Chim.Acta 19, 443-447 (1968)
- Kao, K.Y., D.M. Hilker, and T.H. McGavack: Connective tissue
V. Comparison of synthesis and turnover of collagen and elastin in tissue of rat at several ages.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 106, 335-338 (1961)
- Katz, F.H.: Effects of oestradiol and oestriol on the disposition of injected radioactive proline, hydroxyproline and tyrosine in man.
Acta Endocr. (København) 58, 664-672 (1968)
- Katz, F.H., and A. Kappas: Influence of oestradiol and oestriol on urinary excretion of hydroxyproline in man.
J.Lab.Clin.Med. 71, 65 (1968)
- Kaznacheev, V.P., Y.P. Gicher, and E.N. Korobkova: Urinary excretion of hydroxyproline in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.
Ter.Arkh. 44, 20-24 (1972)
- Keikkinen, E., and K. Juva: Abstract 5th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, Prague Abstr.No. 561 (1968)
zit. n. Kivirikko (1970)
- Keiser, H.R., and A. Sjoerdsma: Effect of thyroid hormone on collagen metabolism.
J.Clin.Invest. 41, 1371-1374 (1962)
- Keiser, H.R., E.C. Le Roy, S. Udenfriend, and A. Sjoerdsma: Collagen-like protein in human plasma.
Science 142, 1678-1679 (1963)

- Keiser, H.R., and A. Sjoerdsma: Direct measurement of the rate of collagen synthesis in skin.
Clin.Chim.Acta 23, 341 (1969)
- Kibrick, A.C., C.Q. Hashiro, and L.B. Safier: Hydroxyproline peptides of urine in arthritic patients and controls on a collagen-free diet.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 109, 473-478 (1962)
- Kibrick, A.C., C.Q. Hashiro, M. Walters, and A.T. Milhorat: Hydroxyproline excretion in urine of patients with muscular dystrophy and other muscle diseases.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 115, 662-665 (1964)
- Kibrick, A.C., G. Kitagawa, M.L. Maskaleris, and A.T. Milhorat: Hydroxyproline in human blood; forms in which is present.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 119, 622-625 (1965)
- Kibrick, A.C., H.L. Power, E. Sevendal, and A.T. Milhorat: Prednisone effect on urinary excretion of hydroxyproline in patients with muscular dystrophy.
J.Clin.Endocr. 28, 1113-1119 (1968)
- Kikuchi, Y., D. Fujimoto, and N. Tamiya: FEBS Letters 2, 221 (1969)
zit. n. Kivirikko (1970)
- Kivirikko, K.I., and M. Liesmaa: Effect of cortisone and age on the hydroxyproline concentration of blood in urine in the rat.
Acta endocr. (København) 27, 441-445 (1958)
- Kivirikko, K.I.: Hydroxyproline-containing fractions in normal and cortisone-treated chick embryos.
Acta physiol.Scand. 60, Suppl. 219 (1963)

- Kivirikko, K.I., M. Koivusalo, O. Laitinen, and M. Liesmaa:
Effect of thyroxine on the hydroxyproline in rat
urine and skin.
Acta physiol.Scand. 57, 462-467 (1963)
- Kivirikko, K.I., M. Koivusalo, and O. Laitinen: Further
studies on the action of thyroid hormones on the meta-
bolism of collagen.
Acta physiol.Scand. 61, 49-54 (1964a)
- Kivirikko, K.I., M. Koivusalo, O. Laitinen, and B.A. Lamberg:
Hydroxyproline in the serum and urine of patients
with hyperthyroidism.
J.Clin.Endocr. (Springfield) 24, 222-223 (1964b)
- Kivirikko, K.I., and O. Laitinen: Clinical significance of
urinary hydroxyproline determinations in children.
Ann.Paediatr.Fenn. 11, 148-153 (1965a)
- Kivirikko, K.I., and O. Laitinen: Effect of cortisone on the
hydroxyproline in the serum of urine of young rats.
Acta physiol.Scand. 64, 356-360 (1965b)
- Kivirikko, K.I., O. Laitinen, J. Aer, and J. Halme: Studies
with ¹⁴-C proline on the action of cortisone on the
metabolism of collagen in the rat.
Biochem.Pharmacol. 14, 1445-1451 (1965a)
- Kivirikko, K.I. O. Laitinen, and B.A. Lamberg: Value of urine
and serum hydroxyproline in the diagnosis of thyroid
disease.
J.Clin.Endocr. (Springfield) 25, 1347-1352 (1965b)
- Kivirikko, K.I. M. Koivusalo, O. Laitinen, and B.A. Lamberg:
Hydroxyproline in the serum and urine, normal values
and clinical significance.
Acta med.Scand. 179, 275-281 (1966)

- Kivirikko, K.I., and D.J. Prockop: Enzymatic hydroxylation of proline and lysine in procollagen.
Proc.Nat.Acad.Sci. 67, 782-789 (1967a)
- Kivirikko, K.I., and D.J. Prockop: Purification and partial characterization of the enzyme for the hydroxylation of proline in procollagen.
Arch.Biochem.Biophys. 118, 611-618 (1967b)
- Kivirikko, K.I., and D.J. Prockop: Hydroxylation of proline in synthetic polypeptides with purified procollagen-hydroxylase.
J.Biol.Chem. 242, 4007-4012 (1967c)
- Kivirikko, K.I., and D.J. Prockop: Partial characterization of procollagen from embryonic cartilage.
Biochem.J. (London) 102, 432-442 (1967d)
- Kivirikko, K.I., O. Laitinen, J. Aer, and J. Halme: Metabolism of collagen in experimented hyperthyroidism and hypothyroidism in the rat.
Endocrinology 80, 1051-1061 (1967a)
- Kivirikko, K.I., O. Laitinen, and D.J. Prockop: Modifications of a specific assay for hydroxyproline in urine.
Anal.Biochem. 19, 249-255 (1967b)
- Kivirikko, K.I., D.J. Prockop, G.P. Lorenzi, and E.R. Blout: Oligopeptides with the sequences ala-pro-gly and gly-pro-ala as substrates or inhibitors for procollagen-proline-hydroxylase.
J.Biol.Chem. 244, 2755-2760 (1969)
- Kivirikko, K.I.: Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease.
Int.Rev.Connect.Tissue Res. 5, 93-163 (1970)

- Klein, D.C., and R. Talmage: Thyreocalcitonin suppression of hydroxyproline release from bone.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 127, 95-99 (1968)
- Klein, L., and P.H. Curtiss, Jr.: The effect of vitamin D on urinary hydroxyproline in vitamin D deficiency rickets and resistant rickets.
J.Bone Surg. 45A, 1542 (1963)
- Klein, L., K. Albertsen, and P.H. Curtiss, Jr.: Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism: study of three cases with and without bone lesions.
J.Amer.Med.Ass. 182, 241 (1962a)
- Klein, L., P.H. Curtiss, Jr., and J.H. Davis: Collagen breakdown in thermal burns.
Surg.Forum 13, 459-461 (1962b)
- Klein, L.: Urinary hydroxyproline during late pregnancy and postpartum involution.
Metabolism (Baltimore) 13, 386-390 (1964)
- Klein, L., and J.H. Davis: Correlation of urinary hydroxyproline to severity of burn.
Surg.Forum 15, 465-467 (1964)
- Klein, L., F.W. Lafferty, O.H. Pearson, and P.H. Curtiss, Jr. : Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover.
Metabolism (Baltimore) 13, 272-284 (1964)
- Klein, L., and T.M. Teree: Skeletal metabolism in early infancy: urinary hydroxyproline.
J.Pediatr. 69, 266-273 (1966)

- Klein, L., S. van den Noort, and J.J. Dejak: Sequential studies of urinary hydroxyproline ~~on~~ serum alkaline phosphatase in acute paraplegia.
Med.Serv.J. (Canada) 22, 524-533 (1966)
- Klein, L.: Metabolic response of collagen to trauma: the relationship of urinary nitrogen and hydroxyproline.
J.traumat. 7, 343-356 (1967)
- Klemperer, P., A.D. Pollack, and G. Baehr: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma.
J.Amer.Med.Soc. 119, 331 (1942)
- Kobrie, V., and M. Chvapil: Veränderungen von Kollageneiweißstoffen im Verlauf des Alterns und bei der experimentellen Silikose.
Arch.Gewerbepath. (Berlin) 16, 526-538 (1958)
- Kobrie, V., and M. Chvapil: Isolation of peptides containing hydroxyproline from animal tissues.
Nature (London) 190, 909-910 (1961a)
- Kobrie, V., and M. Chvapil: Changes of ultrafiltrable hydroxyproline in blood serum during development of carageenan granuloma and during aging of rats and guinea pigs.
Experientia (Basel) 17, 519-520 (1961b)
- Kocher, P., R. Vuille, D. Rovarino, and B. Courvoisier: Study of hydroxyprolinuria in osteopathies.
Helvet.med.acta 32, 480-486 (1965)
- Kopelman, H., A.M. Asatoor, and M.D. Milne: Hyperprolinaemia and hereditary nephritis.
Lancet 2, 1075-1079 (1964)

- Korting, G.W., H. Holzmann u. K. Kühn: Biochemische Bindege-
websuntersuchungen in Analogie zum Sklerodermieproblem.
Med.Welt , 1751 (1964a)
- Korting, G.W., H. Holzmann u. K. Kühn: Biochemische Bindege-
websanalysen bei progressiver Sklerodermie.
Klin.Wschr. 42, 247 (1964b)
- Korting, G.W., u. H. Holzmann: Zur Hydroxyprolinausscheidung
im Harn von Hautkranken.
Klin.Wschr. 43, 361, (1965)
- Korting, G.W., u. H. Holzmann: Die Sklerodermie und ihr nahe-
stehende Bindegewebsprobleme.
Stuttgart, 1967
- Kowalewski, K.: Effect of growth hormone and of an anabolic
steroid on excretion of hydroxyproline in the urine of
rats.
Acta Endocr. (København) 50, 321-328 (1965)
- Kowalewski, K., and S. Yong: Bone and urinary hydroxyproline
in normal and hypothyroid rat with a long bone fracture.
Acta Endocr. (København) 56, 547-553 (1967)
- Krane, S.M., A.J. Munoz, and E.D. Harris, Jr.: Collagen-like
fragments: Excretion in urine of patients with Paget's
disease of bone.
Science 157, 713-716 (1967)
- Kratzsch, K.H.: The urinary excretion of hydroxyproline in
cirrhosis on the liver.
Germ.Med. 14, 457-460 (1969)
- Kriege, W., U. Langness u. P. Jahn: Das "Collagen-like protein"
(CLP) und Kollagenantikörper im Serum bei chronischer
Polyarthrititis und nichtrheumatischen Bindegeweserkrank-
ungen.
Klin.Wschr. 6, 368-370 (1970)

- Kühn, K., H. Holzmann u. G.W. Korting: Quantitative Bestimmungen der löslichen Kollagenvorstufen nach Anwendung einiger Bindegewebstherapeutika.
Naturwissenschaften 49, 134 (1962)
- Kühn, K., M. Durruti, P. Iwangoff, F. Hammerstein, K. Stecher, H. Holzmann u. G.W. Korting: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kollagens. I. Der Einbau von 14-C Glycin in Kollagen bei lathyritischen Ratten.
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 336, 4-12 (1964a)
- Kühn, K., P. Iwangoff, F. Hammerstein, K. Stecher, M. Durruti, H. Holzmann u. G.W. Korting: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kollagens. II. Der Einbau von 14-C Glycin in Kollagen bei mit Prednison behandelten Ratten.
Hoppe Seyler's Zschr.physiol.Chem. 338, 249 (1964b)
- Kühn, K.: The structure of collagen.
Essays in Biochemistry 5, 59-87 (1969)
- Laitinen, O., E.A. Nikkilä, and K.I. Kivirikko: Hydroxyproline in the serum and urine.
Acta med.Scand. 179, 275-284 (1966a)
- Laitinen, O., J. Uitto, M. Hannuksela, and K.K. Mustakallio: Increased soluble collagen content of affected and normal-looking skin in dermatomyositis, lupus erythematosus and scleroderma.
Ann.Med.Exp.Biol.Fenn. 44, 507 (1966b)
- Laitinen, O.: The metabolism of collagen and its hormonal control in the rat.
Acta endocr. Suppl. 120, 86 (1967)
- Laitinen, O., J. Uitto, M. Iivanainen, M. Hannuksela, and K.I. Kivirikko: Collagen metabolism of the skin in Marfan's syndrome.
Clin.Chim.Acta 21, 321 (1968)

- Laitinen, O., J. Uitto, M. Hannuksela, and K.K. Mustakallio:
Solubility and turnover of collagen in collagen diseases.
Ann.Clin.Res. 1, 64 (1969)
- Lamberg, B.A.: Thyroid function tests.
Acta endocr. (København) Suppl. 124, 153 (1967)
- Langneß, U., and H. Behnke: Hydroxyproline elimination in
urine in osteogenesis imperfecta.
Klin.Wschr. 44, 1294-1297 (1966)
- Langneß, U., and W. Kriegel: Der Hyproprotein-Spiegel des Serums
als Index für die Aktivität der chronischen Polyarthrits.
Klin.Wschr. 47, 717-720 (1969)
- Langneß, U., u. W. Eickenbusch: Hydroxyprolinbestimmung im Urin
zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse.
Med.Klin. 64, (1969)
- Lapiere, C.M.: The remodelling of the bone matrix.
Collagen Currents 5, 488 (1965)
- Lapiere, C.M., C. Onkelinx, and L.J. Richelle: Biochemie et
physiologie du tissu conjonctif. In: Compte, P. (ed.)
Lyon, 1966
- Lazarus, G.S., J.R. Daniels, R.S. Brown, H.A. Bladen, and H.M.
Fullmer: Degradation of collagen by a human granulocyte
collagenolytic system.
J.Clin.Invest. 47, 2622-2629 (1968)
- Lee, C.A., and H.M. Lloyd: Urinary hydroxyproline in diseases
involving bone and calcium metabolism.
Med.J.Australia 1, 992-995 (1964)
- Lejeune, E., P. Ruitton, G. Noel, L. Volle, M. Bouvier, J.N.
Bertrand, and B. Graber-Duvernay: Le dosage de l'hydroxy-
proline en rhumatologie.
Rev.rhumat. (Paris) 33, 30-38 (1966)

- Lenzi, F., G. Ravenni, M. Rubegni, and L. Del Giovane: The significance of urinary hydroxyproline in osteoporosis. *Panminerva Med.* 5, 155-158 (1963)
- LeRoy, E.C., A. Kaplan, S. Udenfriend, and A. Sjoerdsma: A hydroxyproline-containing, collagen-like protein in plasma and a procedure for its assay. *J.Biol.Chem.* 239, 3350-3356 (1964)
- LeRoy, E.C., and A. Sjoerdsma: Clinical significance of a hydroxyproline-containing protein in human plasma. *J.Clin.Invest.* 44, 914-919 (1965)
- LeRoy, E.C., P.P. Carbone, and A. Sjoerdsma: Elevated plasma levels of a hydroxyproline-containing protein in Hodgkin's disease and relation to disease activity. *J.Laborat.Clin.Med.* 67, 891-897 (1966)
- Lindstedt, S., and D.J. Prockop: Isotopic studies on urinary hydroxyproline as evidence for rapidly catabolized forms of collagen in the young rat. *J.Biol.Chem.* 236, 1399-1403 (1961)
- Lisá, L., E. Lacková, and M. Jansa: Hydroxyproline in children. *Cesk.Pediatr.* 22, 548-552 (1967)
- Litvak, J., J. Wortsman, H. Pumarino, and R. Armendaris: Effect of fasting on urinary calcium and hydroxyproline excretion in obesity. *J.Clin.Endocr.* 28, 311-312 (1968)
- Lukens, L.N.: Evidence for the nature of the precursor that is hydroxylated during the biosynthesis of collagen hydroxyproline. *J.Biol.Chem.* 240, 1661-1669 (1965)
- Macek, M., J. Hurych, M. Chvapil, and V. Kadlecová: Total hydroxyproline in post-mortem tissue cultures of human fibroblasts strains. *Cytologia (Tokyo)* 32, 308-316 (1967)

- Martin, G.R., J. Gross, K.A. Kiez, and S. Lewis: On the intra-molecular cross-linking of collagen in lathyrotic rats. *Biochim.Biophys.Acta* 53, 599-601 (1961a)
- Martin, G.R., S.E. Mergenhagen, and D.J. Prockop: Influence of scurvy and lathyrism (odoratism) of hydroxyproline excretion. *Nature (London)* 191, 1008-1009 (1961b)
- Massaro, D., A.E. Handler, S. Katz, and R.C. Young, Jr.: Excretion of hydroxyproline in patients with sarcoidosis. *Amer.Rev.Resp.Dis.* 93, 929-933 (1966)
- Matiassevici, D., and H. Gershberg: Studies on hydroxyproline excretion and corticosteroid-induced dwarfism: treatment with human growth hormone. *Metabolism (Baltimore)* 15, 720-729 (1966)
- McKusick, V.A.: "Hereditary Disorders of Connective Tissue" Third edition. St.Louis, CV Mosby Company 1966, 38-149
- Meilman, E. M.M. Urivetzky, and C.M. Rapoport: Urinary hydroxyproline peptides. *J.Clin.Invest.* 42, 40-50 (1963)
- Milazzo, F.: La determinazione della idrossiprolina urinaria in alcune affezioni ossee primitive a livello di massiccio facciale. *Arch.ital.otol.* 77, 45-53 (1966)
- Mirejovská, E., F. Beška, and M. Pitronová: The significance of hydroxyprolinuria for the proof of bone metastases of tumours. *Neoplasma* 15, 433-438 (1968)
- Mitoma, C., T.E. Smith, J.D. Davidson, S. Udenfriend, F.M. DaCosta, and A. Sjoerdsma: Improvements in methods for measuring hydroxyproline: application to human urine. *J.Laborat.Clin.Med.* 53, 970-976 (1959)

- Morikawa, T., K. Tada, T. Ando, T. Yoshida, Y. Yokohama, and S.G. Srikantia: Prolinuria: Defect in intestinal absorption of imino acids and glycine.
Tohoku J.Exper.Med. 90, 105-116 (1966)
- Morrow, G., K.I. Kivirikko, and D.J. Prockop: Hydroxyprolinemia and increased excretion of free hydroxyproline in early infancy.
J.Clin.Endocr. 26, 1012-1014 (1966)
- Morrow, G., K.I. Kivirikko, and D.J. Prockop: Catabolism and excretion of free hydroxyproline in infancy.
J.Clin.Endocr. 27, 1365-1371 (1967)
- Mersch, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin und den Hydroxyprolin-Fraktion im Serum.
Habil.-Schrift, Mainz 1973
- Moskowitz, R.W., L. Klein, and D. Katz: Urinary hydroxyproline levels in an aged population. A study of nonosteoporotic and osteoporotic patients.
Arthritis Rheumat. 8, 61-68 (1965)
- Mühlbach, R.: Relations between urine excretion of hydroxyproline and alkaline serum phosphatase in Paget's disease as expression of changes in collagen metabolism.
Beitr.Orthop.Trauma 13, 189-196 (1966a)
- Mühlbach, R.: Hydroxyproline excretion as an index for the evaluation of metabolic bone changes.
Beitr.Orthop.Trauma 13, 606-608 (1966b)
- Mühlbach, R., D. Hirthe, and K. Lindenhayn: On the excretion of bound hydroxyproline as an expression of changes in the organic cartilage and bone matrix.
Zschr.ärztl.Fortbild. (Jena) 60, 597-602 (1966)

- Mühlbach, R., D. Hirthe, and K. Lindenhayn: The importance of secretion of the amino acids hydroxyproline and proline in skeletal diseases.
Zschr.inn.Med. 23, 417-422 (1968)
- Mussini, E., J.J. Hutton, and S. Udenfriend: Collagen prolin hydroxylase in wound healing, granuloma formation, scurvy and growth.
Science 157, 927-929 (1967)
- Nagai, Y., C.M. Lapiere, and J. Gross: Tadpole collagenase. Preparation and purification.
Biochemistry 5, 3123-3130 (1960)
- Nagant de Deuxchaisnes, C., and S.M. Krane: Paget's disease of bone: clinical and metabolic observations.
Medicine 43, 233-266 (1964)
- Nageotte, J., and L. Guyon: C.R.Ass.Anat. 29, 408 (1934)
zit.n. Kivirikko, 1970
- Nakagawa, M., Y. Sugiura, T. Oshima, G. Kajino, H. Hirakoh, and Y. Yamada: Urinary hydroxyproline excretion in orthopedic disease, with special reference to systemic bone disease and bone tumor (sec.report).
Nagoya J.Med.Sc. 29, 345-367 (1967)
- Neldner, K.H., J.D. Jones, and R.K. Winkelmann: Scleroderma: Dermal amino acid composition with particular reference to hydroxyproline.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (N.Y.) 122, 39-41 (1966)
- Nellas, C.L., N. Crawford, and A.L. Scherbel: Pancreatic collagenase therapy for severe, progressive systemic sclerosis. Effect on skin and hydroxyproline content in urine.
Clin.Pharmacol.Therap. 6, 367-371 (1965)

- Neuberger, A., J.C. Perrone, and H.G.B. Slack: The relative metabolic inertia of tendon collagen in the rat.
Biochem.J. (London) 49, 199-204 (1951)
- Neuberger, A., and H.G.B. Slack: The metabolism of collagen from liver, bone, skin and tendon in the normal rat.
Biochem.J. (London) 53, 47-52 (1953)
- Neuman, R.E., and M.A. Logan: The determination of hydroxyproline.
J.Biol.Chem. 184, 299 (1950)
- Ney, R.L., J.R. Gill, Jr., H.R. Keiser, and F.C. Bartter: Regulation of hydroxyproline excretion in hyperparathyroidism.
J.Clin.Endocr. 26, 815-820 (1966)
- Nimni, M.E., E. De Guia, and L.A. Bavetta: Synthesis and turnover of collagen precursors in rabbit skin.
Biochem.J. (London) 102, 143-147 (1967)
- Nimni, M.E., K. Deshmukh, N. Gerth, and L.A. Bavetta: Changes in collagen metabolism associated with the administration of penicillamine and various amino and thiol. compounds.
Biochem.Pharmacol. 18, 707-714 (1969)
- O'Brien, D., J. Bergstedt, J. Butterfield, F. Ibbot, and L. L. Lubchenco: Observations on the urinary excretion of amino acids by the premature infant.
Acta paediatr. 49, 258-264 (1960)
- Orbison, J.L., C. McCrary, and M. Callahan: Urinary excretion and serum composition of lathyrctic rats.
Arch.Path. 79, 292-298 (1965)

- Pappas, A.M., M.E. Miller, M. Anderson, and W.T. Green:
Relationship between maturity, growth and urinary
hydroxyproline.
Clin.Orthop. 74, 241-248 (1971)
- Parsons, V., M. Baum, and M. Self: Effect of mithramycin
on calcium and hydroxyproline metabolism in patients
with malignant disease.
Brit.Med.J. 1, 474-477 (1967)
- Pelkonen, R., and K.I. Kivirikko: Hydroxyprolinemia: An
apparently harmless familial metabolic disorder.
N.England J.Med. 283, 451-456 (1970)
- Peterkovsky, B., and S. Udenfriend: Enzymatic hydroxylation
of proline in microsomal polypeptide leading to
formation of collagen.
Proc.Nat.Acad.Sci. (Wash.) 52, 335-342 (1965)
- Phelps, R., L.V. Avioli, and D.J. Prockop: Urinary excretion
of hydroxyproline in thyroid disease.
Clin.Res. 15, 467 (1967)
- Picou, D., G.A.O. Alleyne, and A. Seakins: Hydroxyproline
and creatinine excretion in infantile protein mal-
nutrition.
Clin.Sci. 29, 517-523 (1965)
- Piez, K.A., M.S. Lewis, G.R. Marting, and J. Gross: Sub-
units of the collagen molecule.
Biochim.Biophys.Acta 53, 596-598 (1961)
- Piez, K.A.: Nonidentity of the three -chains in codfish
collagen.
J.Biol.Chem. 239, 4215 (1964)

Pil'v, I.I.: Collagen metabolism during the active phase
of rheumatic fever in children.

Pediatrics 11, 47-49 (1964)

Platt, W.D., L.H. Doolittle, and J.W.S. Hartshorn: Urinary
hydroxyproline excretion in metastatic cancer of bone.

N.England J.Med. 271, 287-290 (1964)

Porter, K.R.: In: Transactions of the 2nd Conference on
Connective Tissues.

Macy, New York 1951

Prockop, D.J., and S. Udenfriend: Specific method for ana-
lyzing hydroxyproline in tissue and urine.

Anal.Biochem. 1, 228-239 (1960)

Prockop, D.J., and A. Sjoerdsma: Significance of urinary
hydroxyproline in man.

J.Clin.Invest. 40, 843-849 (1961)

Prockop, D.J., H.R. Keiser, and A. Sjoerdsma: Gastro-
intestinal absorption and renal excretion of hydroxy-
proline peptides.

Lancet 2, 527-528 (1962)

Prockop, D.J.: Isotopic studies on collagen degradation
and the urine excretion of hydroxyproline.

J.Clin.Invest. 43, 453-460 (1964)

Prockop, D.J., and K. Juva: Synthesis of hydroxyproline
in vitro by the hydroxylation of proline in a
precursor of collagen.

Proc.Nat.Acad.Sci. (Wash.) 53, 661-668 (1965)

- Prockop, D.J., and K.I. Kivirikko: Relation of hydroxyproline excretion in urine to collagen metabolism. Biochemistry and clinical application. Ann.Int.Med. 66, 1243-1266 (1967)
- Prockop, D.J., and K.I. Kivirikko: Hydroxyproline and the metabolism of collagen. In: Gould, B.S. (ed.): Treatise on Collagen. Vol.2, Part A. p. 215-247 New York, 1968
- Raab, W., and W. Schwägerl: Hydroxyproline excretion in the urine in Paget's osteodystrophia deformans. Comparative clinical, morphological, and biochemical studies. Wien.klin.Wschr. 79, 91-93 (1967)
- Raab, W., and H. Czitober: Hydroxyproline excretion in the urine in destructive bone processes. Wien.klin.Wschr. 79, 32-35 (1967)
- Rasmussen, H., and A. Tenenhouse: Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis. Amer.J.Med. 43, 711-726 (1967)
- Rasmussen, H., C. Anast, and C. Arnaud: Thyrocalcitonin, EGTA, and urinary electrolyte excretion. J.Clin.Invest. 46, 746-752 (1967)
- Ravenni, G., M. Rubegni, C. Gennari, and S. Forconi: Hydroxyprolinuria in Marfan's syndrom. Boll.Soc.ital.biol.sper. 41, 508-512 (1965)
- Recchia, O., L. Sereno, and A. Jsidori: Urinary hydroxyproline and circulating HGH. Preliminary findings in some endocrine diseases. Fol.endocr. (Roma) 20, 420-441 (1967)

Reich, G.: Kollagen.

Dresden, 1966

Resnick, H., and W.K.C. Morgan: Hydroxyproline excretion in complicated pneumoconiosis.

Am.Rev.Resp.Dis. 103, 849 (1971)

Rodnan, G.P., and R.J. Cammarata: Urinary excretion of hydroxyproline in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma).

Arthritis Rheumat. 6, 294 (1963)

Rosenberg, L.E., J.L. Durant, and L.J. Elsad: Familial iminoglycinuria. An inborn error of renal tubular transport.

N.England J.Med. 278, 1407-1413 (1968)

Rosenbloom, J., and D.J. Prockop: Biochemical aspect of collagen biosynthesis. In: Dunphy, J.E., and W. van Winkle (eds): Repair and regeneration. The scientific basis for surgical practice.

New York, 1969

Rubegni, M., G. Ravenni, and L. Del Giovane: Increased excretion of urinary hydroxyproline in osteolytic processes.

Boll.Soc.ital.biol.sper. 38, 877-878 (1962a)

Rubegni, M., G.F. Garosi, L. Del Giovane, and G. Ravenni: Aspetti del ricambio idrosalino in corso di trattamento con triamenterene.

Atti.Accad.fisiocrit. (Siena) 11, 1 (1962b)

Rubegni, M., G. Ravenni, and E. Puccetti: Changes in the urinary elimination of amino acids in osteoporosis.

C.A. 27, 1570 (1962c)

- Rubegni, M., C. Gennari, G. Ravenni, S. Forconi, and M. Bencini: Hydroxyproline in thyroid diseases.
Boll.Soc.ital.biol.sper. 41, 355-357 (1965)
- Rubegni, M., S. Forconi, M. Bencini, and G. Ravenni:
Action of vitamin D on the urinary elimination of hydroxyproline in osteomalacia.
Boll.Soc.ital.biol.sper. 42, 1547-1550 (1966)
- Ruiz-Torres, A.: Clinical significance of the determination of hydroxyprolinuria.
Med.Welt 40, 2176-2180 (1969)
- Rupniewska, Z.M., F. Widomska-Czekajska, H. Miturzyńska-Stryjecka, and Z. Bielak: Urinary excretion of acid mucopolysaccharides and total hydroxyproline in myocardial infarction.
Polski tygoden.lek. 23, 2001-2002 (1968)
- Rutishauser, I.H.E., and R.G. Whitehead: Field evaluation of two biochemical tests which may reflect nutritional status in three areas of Uganda.
Brit.J.Nutr. 23, 1-13 (1969)
- Saleh, A.E., and J.M. Coenegracht: The influence of age and weight on the urinary excretion of hydroxyproline and calcium.
Clin.Chim.Acta 21, 445-452 (1968)
- Selweger, K., and A.V. Radhakrishnan: Urinary hydroxyproline excretion in patients with tropical sprue.
Clin.Chim.Acta 19, 284-285 (1964)
- Schäfer, I.A., C.R. Scriver, and M.L. Efron: New renal tubular amino-acid transport system and a new hereditary disorder of amino-acid metabolism.
N.England J.Med. 267, 51 (1962)

Schultz-Haudt, S.D., J. Aarli, A. Lohrmann Nielsen, and
O. Unhjem: Hydroxyproline containing glycopeptides
of some human and animal tissues.
Biochim.Biophys.Acta 101, 292-299 (1965)

Schwägerl, W.: Die Hydroxyprolin-Ausscheidung im Harn bei
lokalisierten Knochenerkrankungen.
Beitr.Orthop.Trauma 15, 84-85 (1968)

Scriber, C.R., M.L. Efron, and J.A. Schaefer: Renal tubular
transport of proline, hydroxyproline, and glycine in
health and in familial hyperprolinemia.
J.Clin.Invest. 43, 374-385 (1964)

Scriber, C.R., and H. Goldman: Renal tubular transport of
proline, hydroxyproline and glycine. II. Hydroxyproline
as substrate and as inhibitor in vivo.
J.Clin.Invest. 45, 1357-1363 (1966)

Scriber, C.R.: Membrane transport in disorders of imino-
acid metabolism.
Amer.J.Dis.Child. 113, 170-174 (1967a)

Scriber, C.R.: Diagnosis and treatment: interpreting the
positive screening test in the newborn infant.
Pediatrics (N.Y.) 39, 764-768 (1967b)

Sjoerdsma, A., J.D. Davidson, S. Udenfriend, and C. Mitoma:
Increased excretion of hydroxyproline in Marfan-Syndrome.
Lancet 2, 994 (1958)

Sjoerdsma, A., S. Udenfriend, H. Keiser, and E.C. LeRoy:
Hydroxyproline and collagen metabolism.
Ann.Int.Med. 63, 672-694 (1965)

Smiley, J.D., and M. Ziff: Urinary hydroxyproline excretion and growth.

Physiol.Rev. 44, 30-44 (1964)

Smith, D.A., and B.E.C. Nordin: The relation between calcium balance and hydroxyproline excretion in osteoporosis.

Proc.Roy.Soc.Med. 57, 868-870 (1964)

Smith, M., B.M. Ansell, and E.G.L. Bywaters: Urinary hydroxyproline excretion in patients with juvenile rheumatoid arthritis, with and without corticosteroid therapy.

J.Pediatr. 73, 875-881 (1968)

Smith, R.: Total urinary hydroxyproline in primary hyperparathyroidism. An assessment of its clinical significance.

Clin.Chim.Acta 18, 47-50 (1967)

Smith, R.: Total hydroxyproline excretion during prolonged starvation for obesity.

Clin.Chim.Acta 20, 499-503 (1968)

Smith, R., and M. Dick: Total urinary hydroxyproline excretion after administration of vitamin D to healthy volunteers and a patient with osteomalacia.

Lancet 1, 279-281 (1968a)

Smith, R., and M. Dick: Total urinary hydroxyproline in osteomalacia and the effect upon it of treatment with vitamin D.

Clin.Sci. 34, 43-56 (1968b)

Smith, R., and M. Dick: The effect of vitamin D and phosphate on urinary total hydroxyproline excretion in adult-presenting "vitamin D resistant" type 1 renal tubular osteomalacia.

Clin.Sci. 35, 575-587 (1968c)

- Smith, R.: Dissociation between changes in urinary total hydroxyproline and plasma alkaline phosphatase after removal of parathyroid tumor.
Clin.Chim.Acta 23, 421-426 (1969)
- Smith, Q.T., and D.J. Allison: Skin and femur collagens and urinary hydroxyproline of cortisone-treated rats.
Endocrinology 77, 785-791 (1965)
- Smith, Q.T., J.G. Rukavina, and E.M. Haaland: Urinary hydroxyproline in various diseases.
Acta dermat.-venereol. (Stockholm) 45, 44-49 (1965)
- Smith, Q.T.: Radioactivity of hydroxyproline from urine and collagens of normal and cortisone treated rats.
Biochem.Pharmacol. 16, 2171-2179 (1967)
- Steinbrocker, O., C.H. Traeger, and R.C. Battermann: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis .
J.Amer.Med.Ass. 140, 659-662 (1949)
- Stetten, M.R., and R. Schoenheimer: The metabolism of proline studies with the aid of deuterium and isotopic nitrogen.
J.Biol.Chem. 153, 113-132 (1944)
- Stetten, M.R.: Some aspects of metabolism of hydroxyproline studied with the aid of isotopic nitrogen.
J.Biol.Chem. 181, 31-37 (1949)
- Suiko, H., J. Sävelä, and E. Kulonen: Effect of the hydrocortisone on the formation of collagen in guinea pig skin.
Acta endocr. (København) 31, 113 (1959)

Takahashi, Y., and M. Matsuo: Urinary hydroxyproline in patients with urolithiasis.

Acta Urol.Jap. 12, 1111-1115 (1966)

Trnavský, K., I. Cebecauer, and A. Vranska: Hydroxyproline in blood plasma and urine in patients with juvenile chronic polyarthrititis.

Zschr.Rheumaforsch. 25, 264-268 (1966)

Trnavský, K.: Significance of hydroxyproline determination in the urine and plasma of patients with rheumatic diseases.

Bratislavské lek.listy. 49, 453-458 (1968)

Uitto, J., O. Laitinen, B.A. Lamberg, and K.I. Kivirikko: Further evaluation of the significance of urinary hydroxyproline determinations in the diagnosis of thyroid disorders.

Clin.Chim.Acta 22, 583-591 (1968)

Uitto, J., J. Halme, M. Hannuksela, P. Peltokallis, and K.I. Kivirikko: Protocollagen-proline-hydroxylase activity in the skin of normal human subjects and of patients with scleroderma.

Scand.J.Clin.Laborat.Invest. 23, 241 (1969)

Uitto, J., M. Hannuksela, and G. Kasmussen: Skin collagen in patients with scleroderma: Biosynthesis and maturation in vitro and the effect of D-penicillamine.

Ann.Clin.Res. 2, 228 (1970)

Uitto, J., and M. Hannuksela: Urinary hydroxyproline in psoriasis.

Lancet 1, 945-947 (1971)

- Urivetzky, M., J.M. Frei, and E. Meilman: Cell-free collagen biosynthesis and the hydroxylation of s-RNA-proline. Arch.Biochem. 109, 480-489 (1965)
- Van Gemund, J.J., P.M.A. Vio, and M.A.H. Giesberts: The significance of urinary hydroxyproline excretion in children. Maandschr.Kindergeneesk. 35, 387-400 (1968)
- Visakorpi, J.K., and S. Similä: Hyperprolinemia without renal disease. Acta Paediat.Scand. Suppl. 177, 122 (1967)
- Ward, D.J., M. Hartog, and B.M. Ansell: Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone. Clinical and metabolic effects including hydroxyproline excretion in two cases. Ann.Rheumat.Dis. (London) 25, 416-421 (1966)
- Weiss, P.H., and L. Klein: The quantitative relationship of urinary peptide hydroxyproline excretion to collagen degradation. J.Clin.Invest. 48, 1-10 (1969)
- Whelan, D.T., and C.R. Scriver: Cystathioninuria and renal iminoglycinuria in a pedigree. N.England J.Med. 278, 924-927 (1968)
- Whitehead, R.G.: Hydroxyproline: creatinine ratio as an index of nutritional status and rate of growth. Lancet 2, 567-570 (1965)
- Whitehead, R.G.: Urinary excretion of hydroxyproline in Kwashiorkor. Lancet 1, 203 (1966)

- Whitehead, R.G.: Urinary hydroxyproline and protein nutrition.
Lancet 1, 103 (1969)
- Wiss, O.: Über eine Mikrobestimmung des Oxyprolins im Blut und Harn.
Helvet.Chim.Acta 32, 149-153 (1949)
- Woessner, J.F., Jr.: Biological mechanism of collagen resorption. In: Gould, B.S. (ed.): Treatise on collagen. Vol. 2, Part B.
New York, 1968
- Woessner, J.F., Jr.: Inhibition by oestrogen of collagen breakdown in the involuting rat uterus.
Biochem.J. (London) 112, 637-645 (1969)
- Woolf, L.I., and A.P. Norman: The urinary excretion of amino acids and sugars.
J.Pediatr. 50, 271 (1957)
- Wortsman, J., J. Litvak, R. Armendaris, H. Agar, J. Riesco, A. Rojas, and J. Escobar: Clinical significance of the urinary excretion of hydroxyproline.
Rev.med. (Chile) 94, 228-233 (1966)
- Yamamoto, K., and I. Matsuda: Urinary hydroxyproline excretion in normal Japanese children.
Clin.Chim.Acta 22, 648-650 (1968)
- Younoszai, M.K., D.W. Andersen, L.J. Filer, Jr., and S.J. Fomon: Urinary excretion of endogenous hydroxyproline by normal male infants.
Pediatr.Res. 1, 266-270 (1967)

- Younoszai, M.K., A. Kacic, L. Dilling, and J.C. Haworth:
Urinary hydroxyproline: creatinine ratio in normal
term, pre-term, and growth-retarded infants.
Arch.Dis.Childh. (London) 44, 517-520 (1969)
- Zaprudskaja, D.S., and M.I. Ostashevskaya: Urinary hydroxy-
proline in thyroid gland dysfunction in children.
Vop.Okhr.Materin.Dets. 11, 42-45 (1966)
- Zatofska, I., and T. Widomska-Czekajska: Hydroxyproline in
various diseases of the endocrine system.
Polski tygodn.lek. 23, 1967-1969 (1968)
- Ziff, M., A. Kibrick, E. Dresner, and H.J. Gribetz: Excretion
of hydroxyproline in patients with rheumatic and
nonrheumatic diseases.
J.Clin.Invest. 35, 579-587 (1956)
- Zimmermann, J., U. Langneß u. W. Eickenbusch: Aminosäure-
bestimmung in Plasma und Urin zur Funktionsdiagnostik
der Schilddrüse,
Med.Klin. 66, 11-15 (1971)
- Zorab, P.A., S. Clark, A. Harrison, and J.R. Seel: Hydroxy-
proline excretion and height velocity in adolescent
boys.
Arch.Dis.Childh. (London) 45, 763-765 (1970)
- Raab, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Hydroxyprolin-
Ausscheidung nach Verbrennungen.
Arch.klin.exp.Derm. 246, 178-181 (1966)

Herrn Prof. Dr. B. Morsches von der Universitäts-Hautklinik in Mainz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Holzmann, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik in Mainz, möchte ich meinen Dank aussprechen für die Übernahme des Koreferates.

LEBENS LAUF

Ich kam am 17.12.1943 als viertes und letztes Kind des praktischen Arztes Dr.med.Karl Hebell und seiner Ehefrau Margarete geb. Haas in Landau/Pfalz zur Welt. 1950 trat ich in die dortige Volksschule ein. 1955 bestand ich die Aufnahmeprüfung in das Progymnasium Grünstadt, wohin wir 1952 verzogen waren. Das Abitur legte ich 1966 im Kurpfalz-Gymnasium in Mannheim ab. Das Medizinstudium begann ich im Mai 1966 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Vorphysikum: Sommer 1967; Physikum: Frühjahr 1969; Staatsexamen: Sommer 1972. Ich habe ausschließlich in Mainz studiert.

Anschließend an das Staatsexamen habe ich meine im Frühjahr 1971 begonnene Dissertation weitergeführt und Ende November 1973 abgeschlossen. Seit dem 1.12.1973 bin ich an der I.Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz als Medizinalassistent tätig.

